



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**MEMORIA PARA EL GRADO DE
DOCTORADO**

NEVUS DE COROIDES:
ESTUDIO Y EVALUACIÓN DEL
DIAGNÓSTICO CON PRUEBAS DE
IMAGEN

Josefina Bañuelos Bañuelos

Director: Alfonso Arias Puente

Don Alfonso Arias Puente, Profesor Titular de Oftalmología en la Universidad Rey Juan Carlos y Jefe de Servicio del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, como Director de Tesis Doctoral:

CERTIFICA:

Que la presente Memoria de Tesis Doctoral titulada: “NEVUS DE COROIDES: ESTUDIO Y EVALUACIÓN CON PRUEBAS DE IMAGEN” ha sido realizada bajo mi dirección por Doña Josefina Bañuelos Bañuelos durante los años 2012-2016. Este trabajo reúne los requisitos necesarios para su defensa pública y para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid.

Y para que conste a los efectos oportunos firmo el presente certificado en Madrid a Tres de junio de dos mil dieciséis.

RATIFICACIÓN RAZONADA DE LA AUTORIZACIÓN DE DEFENSA DE LA TESIS DOCTORAL POR EL TUTOR

D/D^a José Luis Encinas Martín

Tutor/a de D/D^a Josefina Bañuelos Bañuelos

En el programa de doctorado NEVUS DE COROIDES: ESTUDIO Y EVALUACION DEL DIAGNOSTICO CON PRUEBAS DE IMAGEN.

El trabajo presentado estudia un tema de plena actualidad médico-científica referido a los datos clínicos que permiten establecer criterios de alta seguridad en el diagnóstico de los nevus de coroides en proyección a su posible transformación maligna.

La casuística es amplia representando la mayor referida en nuestro país hasta el momento.

La casuística ha sido probada personalmente como veraz en su totalidad con comprobación de todos los casos clínicos incluidos en el estudio.

La casuística ha sido recogida en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

La Metodología empleada es correcta tanto en lo referente a los programas estadísticos manejados como en las tecnologías utilizadas construyendo una estrategia de trabajo impecable en todo su desarrollo. Los resultados se exponen de forma clara en todos los apartados investigados con especial estudio de la interrelación de los mismos y las posibles interdependencias finales estableciendo los índices referenciales con procedimientos de actualidad científica que logran máxima exactitud en la evolución y diagnóstico de los nevus de coroides. Las conclusiones son concisas y claras. La bibliografía es actual y extensa.

A la vista de las razones expuestas en el informe del Director/es de las tesis, se ratifica el referido informe para la autorización de la defensa doctoral presentada por dicho/a doctorando/a.

Fecha: 14 de Mayo 2016

Firma: José Luis Encinas Martín. Prof. Emérito Universidad Autónoma de Madrid. Facultad de Medicina. Adscrito al Departamento de Cirugía .Oftalmología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

Agradecimientos

En primer lugar quiero agradecer a José Luis Encinas, mi tutor, mi amigo y compañeros de trabajo durante muchos años. Es quien mas me ha ayudado no solo a realizar esta tesis, sino también como Jefe, a mi formación como profesional haciendo que la retina y los tumores oculares formen una parte muy especial de mi formación como oftalmólogo.

A Alfonso Arias, director de esta tesis, que ha sido el impulsor de mi desarrollo profesional de los últimos años. Jefe, compañero de trabajo y amigo que siempre ha confiado en mí y me ha creado la obligación de tener que realizar la tesis doctoral.

A todos mis compañeros de trabajo, oftalmólogos y personal auxiliar con los que he compartido los últimos 20 años. A Cristina que ha hecho posible que el día a día saliera adelante. Un recuerdo especial a Pepi y a Isabel por estar siempre dispuestas a ayudar e intentar que el trabajo sea mas agradable.

A Mari Carmen, juntas hemos recorrido medio mundo intentando estar al día en los últimos tratamientos de retina. Para ella mi tesis ha sido también un reto por fin realizado.

A Pablo al que ya conocí como un maestro de la fotografía retiniana, que me ha enseñado de forma paciente a conseguir buenas imágenes de mis nevus. A José Carlos también siempre cerca para ayudar.

A Naon Kim, nuestra residente que ha colaborado y me ha ayudado en el desarrollo final de la base de datos.

A Elia, por el apoyo real además del metodológico, en nuestras tardes analizando los datos.

A Eulalia, mi gran ayuda con la bibliografía siempre dispuesta a ayudar y a conseguirte lo imposible.

Dedicatoria

A mi familia. A mi hijo. Tan lejos...en las tierras de Australia. El sabe bien como lo echo en falta.

A mis padres. Ellos se lo merecen por su confianza en mí, su esfuerzo para que lograra ser todo aquello que ellos no alcanzaron. A mis hermanos por su ayuda siempre para que no me faltara nada. A Ana por su esfuerzo en los momentos difíciles y por la alegría que me da que haya seguido mis pasos.

A Flor. Por el apoyo a pesar del mal momento que estas pasando. Lo superaremos.

A mis amigas, a ti Mercedes siempre tan cerca. A Elena, KerstinCristina y Mar.... Habéis conseguido que estos últimos meses no me haya faltado el ánimo. Gracias por vuestro apoyo.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

MEMORIA PARA EL GRADO DE DOCTORADO

NEVUS DE COROIDES: ESTUDIO Y EVALUACIÓN
DEL DIAGNÓSTICO CON PRUEBAS DE IMAGEN

Josefina Bañuelos Bañuelos

Director: Alfonso Arias Puente

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El nevus de coroides es el tumor intraocular más frecuente y al ser asintomático su diagnóstico se realiza generalmente durante la exploración clínica rutinaria de fondo de ojo. A pesar de ser una entidad reconocida por la mayoría de los oftalmólogos sigue siendo en la actualidad la lesión que con mayor frecuencia se confunde con el melanoma de coroides. Por ello es primordial conocer los métodos diagnósticos que pueden ayudar en el reconocimiento de un nevus de coroides.

El nevus de coroides se considera una lesión estable y benigna aunque se ha descrito aumento de tamaño sin signos de malignización hasta en 31% de las lesiones.

Los cambios en su superficie se deben a la presencia de drusas, desprendimiento seroso, alteraciones atróficas de EP y neovascularización coroidea. Estas alteraciones pueden producir pérdida de agudeza visual.

Ante la presencia de una lesión pigmentada en coroides es importante conocer las características básicas que diferencian una lesión benigna de un nevus con riesgo de crecimiento.

El seguimiento periódico de estas lesiones en relación con el tamaño, altura y cambios en las las estructuras adyacentes va a ser imprescindible para confirmar la presencia de un nevus o sospechar el riesgo de transformación maligna.

Aunque se considera que los melanomas malignos de coroides pueden surgir “de novo”, existe el riesgo de que un nevus corioideo puede transformarse con el tiempo en melanoma. Singh y col estimando que todos los melanomas se originan en nevus encuentran que en la población blanca de Estados Unidos solo 1/8.845 nevus van a originar un melanoma.

El crecimiento de una lesión melánica es un indicador de malignidad y una lesión corioidea que ha crecido es más fácil que sea un melanoma que un nevus. A mayor tamaño de la lesión mayor va a ser el riesgo de metástasis. Se han descrito factores de riesgo que nos ayudan a identificar las lesiones susceptibles de crecimiento: Tamaño del tumor, presencia de liquido subretiniano, síntomas, pigmento naranja sobre la lesión, márgenes de la lesión cerca del nervio óptico, sombra corioidea, ausencia de halo névico y ausencia de drusas.

MATERIAL Y METODOS

Hemos realizado un estudio observacional, retrospectivo y no comparativo de un total de 497 lesiones melanocíticas coroideas correspondientes a 470 ojos en 457 pacientes diagnosticados entre Noviembre de 1997 y Diciembre del 2015 en nuestro centro. (Hospital Universitario Fundación Alcorcón). Se incluyen todos los pacientes independientemente de la edad, que presentan una lesión melanocítica coroidea durante la exploración de fondo de ojo con dilatación de pupila a los que se les ha podido realizar pruebas de imagen.

A partir del diagnóstico inicial se pauta la revisión al mes, 3 meses, 6 meses y anuales. En cada una de las revisiones se realizan las pruebas de imagen. Las lesiones melanocíticas con factores de riesgo son revisadas en los primeros años cada 3 ó 6 meses.

Se estudia de forma independiente cada paciente para determinar las características demográficas. Dentro de los pacientes se incluye de forma independiente cada uno de los ojos afectados y cada una de las lesiones para la descripción de las características morfológicas y los factores de riesgo de cada lesión.

Para cada lesión se realiza

- Retinografía en color (RC) y con filtro rojo (FR) y filtro verde (FV).
- Autofluorescencia a partir del 2010 (AF)
- Tomografía de coherencia óptica a partir del 2005 (OCT)
- Angiografía fluoresceínica si fuera necesario (AFG)
- Angiografía con Verde Indocianina si fuera necesario. (ICGA)
- Ecografía si la lesión presenta algún grado de elevación

Se utilizan criterios de calidad (cualitativos) para valorar la eficacia de cada una de las técnicas de imagen para valorar los límites de la lesión, presencia de drusas, pigmento naranja, líquido subretiniano (LSR) y alteraciones del epitelio pigmentario (EP). Estos criterios son : no visible, pobre, moderado y bueno. Se realiza estudio de concordancia entre las diferentes técnicas para valorar la mas eficaz.

Se realiza un estudio de las lesiones que han crecido basado en los cambios en la medida de la superficie y del diámetro máximo en la primera y última visita, estudio

simultaneo de imágenes de retina y método de sustracción. Con estos datos hemos estudiado el riesgo relativo de crecimiento para cada uno de los factores de riesgo obtenido a partir de nuestras lesiones.

Hemos estudiado las características de nuestras lesiones en relación a los cambios en la superficie (drusas, tamaño de las drusas, pigmento naranja, liquido subretiniano, halo névico, alteraciones de epitelio pigmentario y neovascularización coroidea asociada al nevus), color, tamaño, forma, localización, y estudio independiente de los factores de riesgo: Con ello hemos obtenido unas características de las lesiones melanocíticas coroides benignas de nuestro estudio y se han comparado con estudios similares realizados en otros países.

Como variables secundarias hemos estudiado la prevalencia, edad, sexo, seguimiento, patología sistémica y patología ocular asociada. Estos datos se han comparado con estudios similares.

RESULTADOS Y DISCUSION

1. Datos demográficos y clínicos

Hemos obtenido una prevalencia del 2,66% en el total de 20872 pacientes revisados en la unidad de retina. Esta prevalencia esta disminuida al ser un estudio observacional retrospectivo y no estar considerados las lesiones con criterios de exclusión. La edad media al diagnostico es de 62 años, similar al resto de los estudios, con una mayor frecuencia de pacientes entre los 60-70 años de edad. La incidencia es ligeramente superior en mujeres.

Tenemos un seguimiento medio de las lesiones de 82 meses (1 - 213). Un 50% de las lesiones tiene un seguimiento mayor de 6 años y un 25% mayor de 10 años. Este seguimiento es alto en comparación con el resto de los estudios analizados.

En relación con la patología sistémica un porcentaje alto de nuestros pacientes son diabéticos (33%) e hipertensos (58,2%), debido a que la muestra se obtiene en un medio hospitalario. Un 19,3% de nuestros pacientes presentan patología tumoral asociada, una incidencia mas alta al estar incluidos los tumores de piel.

2. Características oculares

No hay diferencias en la afectación del OD y OI. Tampoco hay relación con respecto

a la graduación En el estudio de patología ocular asociada, no encontramos asociación con el sexo y si una mayor incidencia en relación con la edad.

3. Características de la lesión

La mayoría de nuestras lesiones se localizan en polo posterior (64%). No hay diferencias en relación con la localización y ojo afectado. Sí encontramos mayor frecuencia de lesiones en polo posterior y menor frecuencia de lesiones ecuatoriales en menores de 50 años. Estos datos han sido también descritos por otros autores.

Hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre el tamaño medio de la lesión (superficie media y diámetro máximo medio) y la edad siendo menor en el grupo de edad < 50 (3.6 mm^2 y 2.4 mm) y mayor en los > 70 (6.5 mm^2 y 3.2 mm)

En relación con el color las lesiones mas oscuras (mas pigmentadas) se describen en pacientes de mayor edad y las mas verdosas en mas jóvenes.

En relación a la forma los redondos se localizan con mayor frecuencia en polo posterior y los ovalados en ecuador.

Las drusas se presentan en el 51% de nuestras lesiones y son mas frecuentes en los nevus ecuatoriales que en los maculares, hallazgo que no ha sido descrito en otros estudios.

4. Valor de las técnicas de exploración para detectar crecimiento y factores de riesgo.

Hemos estudiado la reflectividad y la autofluorescencia intrínseca de las lesiones con las técnicas de imagen : Obtenemos un patrón para las lesiones pigmentadas (Hiporeflexivo para filtro rojo, isoreflexivo para filtro verde y ligeramente hipoauflorescente en autofluorescencia) y un patrón para las lesiones amelanóticas (hiperreflectivos con filtro rojo y verde e hiperauflorescentes) que nos ayudan en el diagnóstico diferencial con otras lesiones de fondo de ojo.

Realizamos estudio de concordancia y asimetría entre las diversas técnicas de imagen:

- Entre la retinografía color y filtro rojo: el filtro rojo es superior para definir los limites y la retinografía color para las drusa.
- Entre retinografía color y filtro verde: el color es muy superior al filtro verde para el estudio de las lesiones melanocíticas corioideas.

- Entre retinografía color y autofluorescencia: la retinografía color tiene mas valor para definir los limites y drusas y la autofluorescencia para las alteraciones del EP.
- Entre retinografía con filtro rojo y autofluorescencia: el filtro rojo es superior para valorar los limites y las drusas y la AF para valorar el EP
- La OCT es superior a todas las técnicas de imagen para valorar la presencia de líquido subretiniano
- La angiografía fluoresceínica y con verde indocianina tienen valor para estudiar la presencia de neovascularización coroidea y la presencia de patrones de hiperfluorescencia puntiforme o de doble circulación tienen aumentado el riesgo de crecimiento.

5. Crecimiento y factores de riesgo de crecimiento

No hemos encontrado relación entre la presencia de factores de riesgo y la edad, sexo, ojo afectado, patología ocular y patología sistémica aunque están ligeramente disminuida su frecuencia en mayores de 70 años.

Hay un aumento de factores de riesgo para las lesiones de mayor tamaño, lesiones irregulares y localización yuxtapapilar.

El riesgo relativo de crecimiento esta aumentado cuando hay 2 o mas factores de riesgo, cuando el tamaño es mayor de 5 mm de diámetro máximo y ligeramente aumentado en menores de 70 años.

En un estudio individual de los factores de riesgo asociados a las lesiones que han crecido encontramos el mayor riesgo relativo para altura > 2 mm : RR 13,46 (IC 7,66-26,68), seguido de las manchas anaranjadas: 11,50 (IC 6,06-21,83), el líquido subretiniano: RR 4,33 (IC 1,54-12,18) , y en menor grado la pérdida de AV y la localización <3 mm del nervio óptico. La ausencia drusas no presenta RR de crecimiento.

CONCLUSIONES

1. El tamaño de las lesiones melanocíticas esta aumentado en relación a la edad al diagnóstico.
2. La presencia de drusas está en relación directa con la edad, la localización ecuatorial y el tamaño del nevus estando presentes en la totalidad de los nevus gigantes.

3. El filtro rojo es una prueba de imagen superior a la retinografía en color, retinografía con filtro verde y autofluorescencia para valorar los límites de las lesiones melanocíticas coroideas.
4. La retinografía en color es superior al filtro verde, filtro rojo y autofluorescencia para valorar las drusas.
5. La Autofluorescencia es superior al color, filtro verde y filtro rojo para valorar las alteraciones del epitelio pigmentario.
6. La Tomografía óptica de coherencia es la herramienta diagnóstica más válida para definir la presencia de líquido subretiniano en las lesiones melanocíticas coroideas.
7. La Angiografía fluoresceínica tiene valor para confirmar la presencia de neovascularización coroidea asociada a lesión melanocítica, y la presencia de alteraciones tipo *pinpoint* aumenta el riesgo relativo de crecimiento.
8. La autofluorescencia detecta la totalidad de las drusas grandes mientras es insuficiente para la identificación de drusas pequeñas y medianas.
9. No existe relación entre la presencia de factores de riesgo y el sexo, edad, ojo afectado, patología sistémica o motivo de consulta.
10. Las lesiones mayores de 5 mm de diámetro presentan mayor frecuencia de factores de riesgo y tienen aumentado el riesgo relativo de crecimiento.
11. El mayor riesgo estimado de crecimiento está relacionado con la altura de la lesión en primer lugar, seguido de la presencia de manchas anaranjadas y líquido subretiniano.
12. La ausencia de drusas en la superficie del nevus no aumenta el riesgo relativo de crecimiento.

ÍNDICE

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	25
I.1. EMBRIOLOGÍA.....	25
I.2. ANATOMÍA	27
I.3. HISTOLOGÍA.....	29
I.4. MELANOCITOS UVEALES	31
I.5. MELANOGENESIS	32
I.6. LESIONES MELANOCÍTICAS DE LA UVEA.....	33
I.7. NEVUS DE COROIDES	34
7.1. Definición.....	34
7.2. Epidemiología: incidencia y prevalencia	35
7.3. Histopatología	36
7.4. Patogénesis.....	37
7.5. Sintomatología	37
7.6. Presentación clínica.....	38
7.7. Diagnóstico	46
7.8. Pronóstico.....	55

I.8. TUMORES MELANOCÍTICOS ATÍPICOS CON POTENCIAL EVOLUTIVO	56
I.9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	59
9.1. Melanoma de coroides	59
9.2. Melanocitoma de nervio óptico.....	64
9.3. Hipertrófia congénita de epitelio pigmentario (HCEP).....	65
9.4. Hipertrófia adquirida de EP.....	67
9.5. Hiperplasia reactiva de EP	67
9.6. Hemorragia subretiniana y coroidea	68
9.7. Metástasis coroideas	69
9.8. Hemangioma de coroides.....	70
 II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO..	 73
 III. OBJETIVOS	 77
 IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	 81
IV.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	81
1.1. Tamaño de la muestra.....	81
1.2. Criterios de inclusión	81
1.3. Criterios de exclusión.....	82
1.4. Protocolo de pruebas diagnósticas	82
1.5. Protocolo de seguimiento.....	82
1.6. Población de estudio	83
1.7. Análisis estadístico	83
1.8. Búsqueda bibliográfica.....	85

IV. 2. VARIABLES A EVALUAR.....	85
2.1. Variable principal: técnicas de imagen.....	85
A. Eficacia de las técnicas estudiadas: Retinografía color y con filtro rojo y verde, Autofluorescencia y OCT para determinar	85
B. Crecimiento de la lesión valorada.....	86
C. Alteraciones en la superficie del nevus y estudio de los factores de riesgo de crecimiento.....	86
D. Color de la lesión: Se establecen 2 categorías	87
E. Forma de la lesión	88
F. Tamaño de la lesión	88
G. Localización de la lesión	88
H. Definición de los factores de riesgo de crecimiento	89
2.2 Variables secundarias	90
1. Factores demográficos	90
2. Factores oculares	90
IV. 3. TÉCNICAS DE ESTUDIO DIAGNÓSTICO	91
3.1. Retinografía.....	91
Retinografía color y filtro rojo.....	92
3.2. Autofluorescencia.....	95
3.3. Tomografía de coherencia óptica (OCT).....	96
3.4. Angiografía fluoresceínica (AFG).....	97
3.5. Angiografía con verde indocianina (ICGA).....	98
3.6. Ecografía ocular (ECO B).....	99
3.7. Refractometría.....	99

V. RESULTADOS.....	103
V.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS.....	103
1.1. Prevalencia.....	103
1.2. Edad y sexo	104
1.3. Seguimiento	106
1.4. Motivo de consulta.....	108
1.5. Patología sistémica asociada.....	109
V.2. CARACTERÍSTICAS OCULARES.....	111
2.1. Lateralidad y número de nevus por ojo.....	111
2.2. Graduación.....	112
2.3. Patología ocular asociada.....	113
V.3. CARACTERÍSTICAS DE LAS LESIONES MELANOCÍTICAS	114
3.1. Localización.....	114
3.2. Color.....	116
3.3. Forma	118
3.4. Tamaño.....	119
3.5. Alteraciones en la superficie del nevus	122
V.4. VALOR DE LAS TECNICAS DE EXPLORACION PARA DE- TECTAR CRECIMIENTO Y FACTORES DE RIESGO.....	125
4.1. Retinografía color y filtro rojo	125
4.2. Filtro verde.....	129
4.3. Autofluorescencia.....	132
4.4. OCT.....	140
4.5. Angiofluorescingrafía.....	141

4.6. Angiografía con verde indocianina	142
4.7. ECO.....	143
 V.5. FACTORES DE RIESGO DE CRECIMIENTO	143
5.1. Valoración del crecimiento de la lesión	143
5.2. Cuantificación de factores de riesgo	145
5.3. Relación de factores de riesgo con datos demográficos.....	148
5.4. Relación de los factores de riesgo con la lesión.....	149
5.5. Estimación del riesgo relativo de crecimiento	149
5.6. Riesgo relativo estimado entre cada uno de los factores de riesgo y el crecimiento	151
 VI. DISCUSION.....	155
 VII. CONCLUSIONES.....	187
 VIII. BIBLIOGRAFIA	191

Acronimos - Abreviaturas

AF:	Autofluorescencia
AFG:	Angiofluorescingrafía
AJCC:	Joint Committee on Cancer classification.
AV:	Agudeza visual
BMES:	Blue Mountains Eye Study
DMAE:	Degeneración macular asociada a la edad
ECO:	Ecografía Ocular
EDI-OCT:	Enhanced depth OCT
EPR:	Epitelio pigmentario retiniano
FO:	Fondo de ojo
FR:	Filtro rojo
FV:	Filtro verde
HCEP:	Hipertrofia congénita de Epitelio Pigmentario.
ICGA:	Angiografía confocal con verde indocianina
LSR:	Líquido subretiniano
NCPC:	Nervios ciliares cortos posteriores
NCPL:	Nervios ciliares largos posteriores
NHANES:	National Health and Nutrition Examination Survey
NVC:	Neovascularización coroidea.
OCT:	Tomografía de Coherencia Óptica
RC:	Retinografía color
RR:	Riesgo relativo
SLO:	Láser de barrido.
SS-OCT:	Swept Source OCT
UWF:	Ultra campo amplio

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

I.1. EMBRIOLOGÍA

El ojo humano se forma por la fusión de varias estructuras que proceden de tejidos embrionarios distintos⁽¹⁾. La retina deriva del prosencéfalo (cerebro anterior) y por tanto forma parte del sistema nervioso central, mientras que la córnea y el cristalino proceden del ectodermo superficial.

Los primeros signos del futuro ojo son visibles a finales de la tercera semana o principios de la cuarta, aproximadamente en el día 22. La retina se forma a partir de dos **vesículas ópticas** que nacen directamente de la porción anterior del cerebro primitivo, llamado prosencéfalo, al que están conectadas mediante los tallos ópticos. Estas dos vesículas se van aproximando poco a poco a la superficie y sufren una invaginación en la parte anterior, pasan a tener forma de copa, dando origen al **cáliz óptico** que es una estructura de doble pared.

La pared interna que recubre el interior del cáliz óptico, dará lugar a la retina, mientras que la capa externa dará origen al epitelio pigmentario de la retina. (Fig. 1)

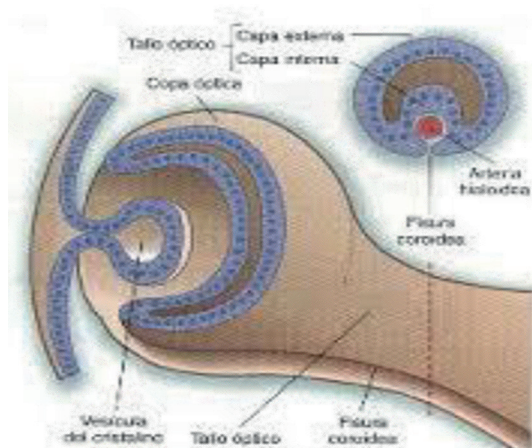


Fig. 1. Copa óptica.

El ectodermo superficial en contacto con la parte anterior de la copa óptica se denomina placa cristaliniiana, y se invagina configurando la vesícula óptica cristaliniiana. La zona superficial que ha perdido contacto con la vesícula cristaliniiana se condensa para formar alrededor de la 5.^a semana la cornea.

La unión inferior de la copa óptica va a ser el origen de la fisura coroidea a través de la cual entra la arteria hialoidea. Esta arteria y sus ramas irrigan la cámara interna de la copa óptica, la vesícula cristalina y el mesénquima interno. La vena hialoidea hace el retorno sanguíneo a partir de estas estructuras. Hacia el final de la semana 7, los extremos de las fisuras coroides se fusionan y se forma una apertura redonda, la futura pupila, sobre la vesícula cristalina.

La pared externa de la copa óptica forma una capa simple de células pigmentadas y la pigmentación comienza al final de la 5.^a semana. La pared interna sigue un proceso de diferenciación complejo que da lugar a las nueve capas de la retina neural. Los fotoreceptores (conos y bastones), así como las células bipolares, amacrinas y ganglionares, y las fibras nerviosas están presentes a partir del séptimo mes. La depresión macular (la fovea) empieza a formarse durante el octavo mes y no termina de formarse hasta aproximadamente 6 meses después del nacimiento (razón por la cual la visión al nacer es incompleta).

La coriocapilar comienza a diferenciarse junto con el desarrollo del epitelio pigmentario a la 4.^a-5.^a semana^(2,3). Se organiza en redes antes de la formación del resto de la coroides. Las arterias ciliares entran en la coroides en la 8.^a semana y no están maduras hasta la semana 22. Los precursores de los melanocitos coroides migran a la coroides inicial desde la cresta neural al final del primer mes y comienzan a diferenciarse en el 7.^o mes del desarrollo⁽⁴⁾. La pigmentación de la coroides comienza alrededor del nervio óptico y va extendiéndose hacia ora serrata completándose al final del embarazo.

A partir del tercer mes, el crecimiento del cáliz óptico origina el cuerpo ciliar y el futuro iris, que forma una fila doble de epitelio frente al cristalino. El mesodermo situado externamente forma el tejido conjuntivo del cuerpo ciliar y del iris. El músculo dilatador y esfínter de la pupila se desarrollan durante el sexto mes, como derivados del neuroectodermo de la pared externa del cáliz óptico. El antiguo tallo óptico desa-

parece y su lugar es ocupado por el nervio óptico que une el ojo al cerebro. La parte distal de la arteria y vena hialoidea desaparecen también, aunque persiste su recuerdo en el conducto hialoideo. Sin embargo, la parte proximal de los vasos hialoideos permanecen como la arteria y la vena centrales de la retina.

El ojo, por tanto, es un órgano complejo, formado por estructuras que tienen orígenes embriológicos diferentes que se unen para formar el globo ocular.

Procesos involucrados

El factor de transcripción PAX6 es el gen principal para el desarrollo ocular y al principio se expresa en una banda en el centro de la cresta neural anterior^(5,6). El PAX2 regula la diferenciación del tallo óptico mientras que el PAX6 continua regulando la diferenciación de ambos ojos.

La vesícula óptica es uno de los principales tejidos inductores, promoviendo que el ectodermo cefálico adyacente empiece a formar la placoda del cristalino. Dicha placoda se invaginará formando el cristalino. Cuando la placoda del cristalino se encuentra formada actuará como elemento inductor de la vesícula óptica que a su vez induce a la cúpula óptica para la creación de las dos capas, retina y epitelio pigmentario.

Durante la diferenciación del cristalino y la córnea, el líquido intraocular juega un papel muy importante ya que genera la presión necesaria para que la córnea adquiera la curvatura correcta para que la luz se concentre sobre la retina⁽⁷⁾.

I.2. ANATOMÍA

La coroides es una estructura altamente vascularizada, forma parte de la capa intermedia del ojo (la úvea) y se localiza entre el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la lámina fusca de la esclera⁽⁸⁾. Se extiende desde la ora serrata anteriormente hasta el nervio óptico posteriormente y está separada de la esclera por un espacio virtual denominado espacio supracoroideo (Fig. 2).

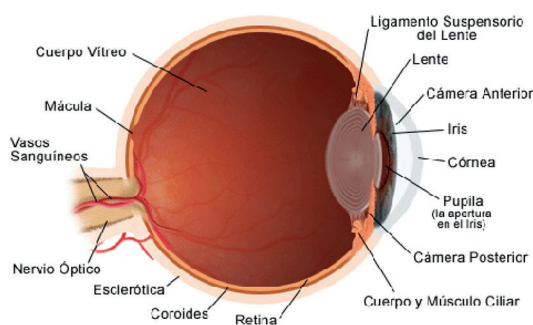
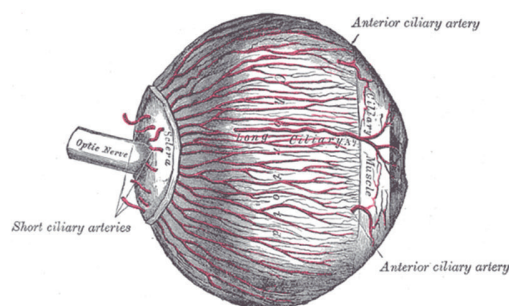
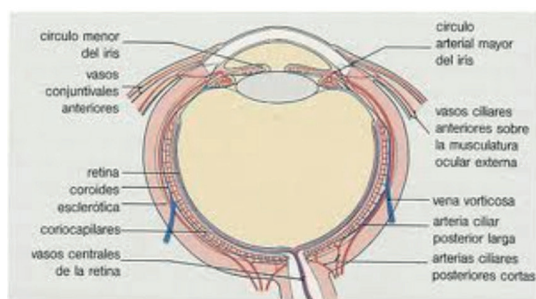


Fig. 2. Anatomía del globo ocular.

VASCULARIZACIÓN:

La coroides, también denominada úvea posterior, esta vascularizada por dos sistemas arteriales diferenciados. Por una parte, se encuentran las arterias ciliares posteriores cortas, unas 15-20 aproximadamente, que irrigan la parte posterior de la coroides y las arterias ciliares posteriores largas que irrigan la parte anterior de la coroides así como el iris y el cuerpo ciliar. Ambas son ramas de la arteria oftálmica, rama a su vez de la arteria carótida interna. La coriocapilar se irriga anteriormente por ramas recurrentes de las ciliares anteriores cortas. La coroides recibe el 95% del flujo ocular procedente de la arteria oftálmica (800-2.000 mL/min/100 gr de tejido) por lo que se trata de una estructura con gran actividad metabólica encontrándose relacionada primaria o secundariamente con una gran cantidad de patologías del polo posterior⁽⁹⁾. El drenaje venoso se realiza a través vénulas que desembocan de las venas vorticosas que, a su vez, drenan en las venas oftálmicas superiores e inferiores (Figs. 3,4).



Figs. 3 y 4. Vascularización del globo ocular.

INERVACIÓN:

La inervación de la coroides deriva de los nervios ciliares posteriores cortos (NCPC) y de los ciliares posteriores largos (NCPL). Los NCPL son ramas del nervio nasoci-

liar derivado de la primera rama del trigémino, son los encargados de llevar las fibras sensoriales y simpáticas. Los NCPC surgen del ganglio ciliar del nervio oculomotor y vehiculizan fibras simpáticas y parasimpáticas. Las vías simpáticas que forman un plexo perivascular tienen una función autorreguladora manteniendo un flujo sanguíneo constante. Los NCPC, unos 20, entran en el espacio supracoroideo a unos 3-4 mm del nervio óptico y entran en la coroides dividiéndose en varias ramas y perdiendo la mielina. Las vías parasimpáticas se originan del ganglio pterigopalatino, son fibras predominantemente colinérgicas y son ricas en vasodilatadores (polipéptido intestinal vasoactivo y óxido nítrico)

I.3. HISTOLOGÍA

La coroides consta de varias capas⁽⁸⁾:

La *lámina supracoroidea* o lámina fusca: compuesta de tejido conectivo (colágeno), melanocitos y fibroblastos. Tiene un grosor aproximado de 30 µm. La lámina fusca forma un espacio virtual entre la esclera y la coroides denominado (espacio supracoroideo) a través del cual discurren las arterias ciliares posteriores largas y los plexos nerviosos.

El *estroma coroides*: forma la mayor parte de la coroides y es aquí donde se encuentran agrupados gran cantidad de vasos, así como fibras elásticas, fibroblastos, macrófagos y melanocitos (las células más abundantes, localizados de manera más marcada en la parte externa y cercanos al nervio óptico). Cuenta a su vez de dos capas diferenciadas entre sí por el tamaño de los vasos que las componen. En primer lugar e inmediata a la lámina fusca se encuentra la capa de Haller compuesta de grandes vasos originados en las arterias ciliares posteriores. Adyacente a esta se observa la capa de Sattler, formada por vasos de mediano calibre.

La *coriocapilar* o *capa de Ruysch* es una única capa de capilares formada por arteriolas y vénulas (las cuales están desprovistas de válvulas y desembocan en las venas vorticosas). Los capilares surgen de las arteriolas de la capa de Sattler y se encuentran

organizados en lóbulos hexagonales con una arteria nutricia central y vénulas alrededor de los mismos que dan la imagen tan característica de parcheado. La red capilar de la coriocapilar tiene un diámetro aproximado de 3-18 micras (μm) y una forma oval en la parte posterior, creciendo gradualmente a medida que se desplaza hacia la región ecuatorial donde alcanza las 6-36 μm de ancho por 36-400 μm de largo. Se estima que la luz de estos capilares (unas 20 μm en la zona macular) es 3 o 4 veces mayor que el resto de los capilares del cuerpo. La parte de la coriocapilar más interna e inmediata a la membrana de Bruch cuenta con capilares fenestrados con poros que constan de un diafragma (únicos del cuerpo con esta característica) de un tamaño aproximado de 800 \AA que permiten el movimiento de moléculas al compartimento extracapilar. Estos vasos contienen además pericitos o células de Rouget, células con funciones contráctiles que se cree que pueden ser capaces de regular el flujo sanguíneo. Una red de fibrillas de colágeno rodean a la coriocapilar y le proveen de un soporte estructural.

Por último, la *membrana de Bruch*, también conocida como lámina vítrea constituye una verdadera membrana basal, se encuentra inmediatamente adyacente a la retina y consta de 5 capas: membrana basal del EPR, capa interna de colágeno, capa de tejido conectivo elástico, capa externa de colágeno y membrana basal de la coriocapilar. Tiene un espesor de unos 2 μm y es mas fina en la periferia.



Fig. 5: Histología de la coroides normal adulta: 1. Lamina de Bruch; 2. coriocapilar; 3. Capa de Sattler; 4. Capa de Haller (x200) Albert and Jakobiec. The choroid. Scales D.J.

El grosor corioideo macular es mayor en la zona subfoveal donde se calcula que es de $253 \pm 107,4 \mu\text{m}$ disminuyendo ligeramente en la zona temporal de la mácula y más marcadamente en la zona nasal. Actualmente y gracias a la tomografía óptica de coherencia (OCT) de alta resolución se pueden realizar estudios anatómicos de la coroides incluso con programas de segmentación que analizan capa por capa todas las estructuras⁽¹⁰⁾.

I.4. MELANOCITOS UVEALES

El melanocito es una célula madura con capacidad de producir y almacenar melanina. Se localizan fundamentalmente en piel, úvea y meninges pudiendo en ocasiones presentar asentamientos ectópicos. A nivel ocular se encuentran en la conjuntiva, tejido uveal y epitelio pigmentario de la retina⁽¹¹⁾.

Es frecuente encontrar melanocitos en la esclera fundamentalmente en la proximidad de los canales esclerales que sirven de paso a los vasos. En epiesclera pueden seguir en ocasiones el trayecto de las arcadas nerviosas (Asa de Axenfeld). Los melanocitos confieren color al iris dependiendo de la intensidad de su carga de melanina.

Otras células vecinas al melanocito si bien diferentes tanto en su morfología como en su comportamiento son:

- Melanoblastos: Células embrionarias con capacidad de producir melanina.
- Melanófagos: Macrófagos con capacidad de fagocitar la melanina.
- Melanóforo: Célula capaz de generar pigmento en escalas filogenéticas inferiores.
- Células basales de la epidermis normal

Los melanocitos uveales pueden generar dos tipos de neoplasias:

1. Benignas (NEVUS)
2. Malignas (MELANOMAS).

Las células del epitelio pigmentario originan neoplasias con escasa frecuencia siendo generalmente:

1. Hipertrofia congénita del epitelio PIGMENTARIO
2. Hiperplasias reactivas
3. Hamartona combinado
4. Adenomas
5. Adenocarcinomas.

Origen embriológico de los melanocitos

Los melanocitos tienen su origen en la cresta neural y emigran a sus correspondientes localizaciones a lo largo del desarrollo embrionario. Idéntico origen y camino presentan los melanocitos cutáneos y conjuntivales. Los melanocitos del nevus de coroides producen melanina más tardíamente que los localizados en epitelio pigmentario (Fig. 6).

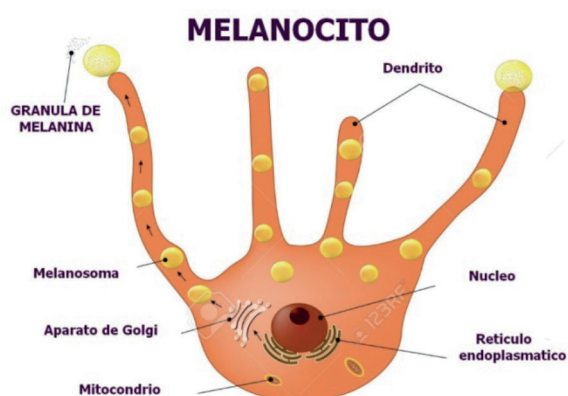


Fig. 6. Melanocito uveal.

I.5. MELANOGENESIS

La melanogénesis es un proceso metabólico que conduce a la formación de la melanina⁽¹²⁾. El esquema de la melanogénesis de Raper-Masson lo divide en 6 etapas. El enzima tirosinasa es esencial, se sintetiza en los ribosomas trasportándose al aparato de Golgi desde donde pasa a los Premelanosomas derivados del Retículo Endoplásmico.

1. La enzima Tirosinasa actúa sobre la Tirosina generando la producción de Dopa. La Tirosinasa actúa en dos niveles:

- Cataliza la Tirosina en Dopa
 - Transforma la Dopa en Dopacromina.
2. El enzima activo contiene cobre (Cu^{++}) que al contacto con el Difenol o Dopa se transforma en Dopacromina.
 3. En el proceso de oxidación de la Dopacromina se forma Dopacromino.
 4. El Dopacromino sufre una decarboxilación que dará lugar a la formación de 5-6 Hidroxindol.
 5. La oxidación del 5-6 Hidroxindol produce 5-6 Indolquinona.
 6. La polimerización de la 5-6 Indolquinona con unión a proteínas forma la Melanina.

La melanina aún con una configuración bioquímica no bien caracterizada sí posee una estructura que permite definirla como un polímero insoluble de alto peso molecular derivado de la Oxidación de la Tirosinasa. Esta vía de síntesis ha sido actualizada pero sigue siendo la base de la melanogénesis.

I.6. LESIONES MELANOCÍTICAS DE LA UVEA

Se considera “lesión melanocítica” cualquier formación, con independencia de su naturaleza benigna o maligna, que esté constituida por melanocitos.

El término **lesiones melanocíticas uveales** engloba una serie de tumores benignos y malignos originados presumiblemente de los melanocitos uveales de la coroides⁽¹¹⁾.

Las lesiones melanocíticas uveales se pueden clasificar en 4 grupos:

- 1) **Pecas**: Lesiones planas de borde irregular que no distorsionan la arquitectura uveal (Fig. 7). Presentes desde el desarrollo pueden no hacerse visibles hasta la adolescencia. Hay un aumento localizado del número y pigmentación de los melanocitos. No tienen potencial de crecimiento ni de malignización.



Fig. 7. Pecas de coroides.

2) **Nevus**: Tumor benigno compuesto de melanocitos uveales atípicos benignos denominados células névicas. Reemplazan la arquitectura coroidea normal.

3) **Tumores melanocíticos atípicos con potencial evolutivo**. Lesiones pigmentadas con aspecto inicial de nevus que presentan una serie de características que podemos considerar como factores de riesgo de evolución maligna⁽¹³⁾. También denominados nevus sospechosos o de riesgo, estas lesiones están en la frontera entre el nevus y el melanoma pequeño.

4) **Melanomas** Tumor maligno compuesto de melanocitos uveales atípicos malignos que rempazan, distorsionan e infiltran la arquitectura coroidea y además tienen potencial de originar metástasis (Fig.8).

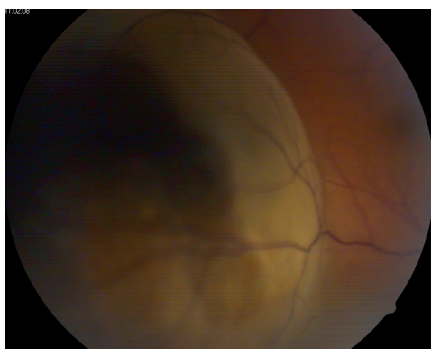


Fig. 8. Melanoma de coroides.

I.7. NEVUS DE COROIDES

7.1. DEFINICIÓN

Es el tumor intraocular mas frecuente, generalmente asintomático y diagnosticado durante una exploración rutinaria. Se localiza más frecuentemente en coroides poste-

rior. Es un tumor benigno que puede presentar riesgo de pérdida de visión y de transformación maligna. Si bien el crecimiento de un nevus puede indicar que la lesión está sufriendo cambios malignos, se ha visto que un 4% de nevus planos no sospechosos ha mostrado crecimiento sin malignidad a los 5 años⁽¹³⁾ e incluso este dato ha sido históricamente documentado⁽¹⁴⁾. Mashayekhi y col describen un aumento del tamaño en el 31% de los nevus sin presentar malignidad⁽¹⁵⁾.

7.2. EPIDEMIOLOGIA: INCIDENCIA Y PREVALENCIA

Es una lesión rara en niños y adolescentes y que no tiene preferencia en cuanto al sexo. Se considera que entre un 2 - 20 % de la población caucásica puede presentar un nevus de coroides. Sumich y col.⁽¹⁶⁾ en el Blue Mountains Eye Study (BMES) encuentran un 6.5 % de nevus en un grupo de población blanca entre 49-97 años. M. Qiu y CL. Shields⁽¹⁷⁾ en el National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) estudian la prevalencia del nevus de coroides en los EEUU. La prevalencia fue del 4,7% en el total, con un incremento en relación con la edad de los pacientes, y varía del 4,7% en el grupo de edad de 40-49 años hasta el 7,4% para el grupo mayor de 80 años.

Con respecto a la raza se han presentado estudios que demuestran una mayor incidencia para la raza caucásica y menor en hispanos, negros y asiáticos. Qiu y Shields en el estudio anterior hallan una mayor prevalencia en blancos (5,6%) que entre los hispanos (2,7%) y mucho más baja en población negra (0,6%)⁽¹⁷⁾. En dos estudios de población asiática la prevalencia es inferior con una prevalencia de 2,9% en el Beijing Eye Study⁽¹⁸⁾ y 1,5% en población malasia⁽¹⁹⁾.

La prevalencia es difícil de definir variando en relación con los criterios de selección que se utilicen: Clínicos, epidemiológicos o de población general. También varía dependiendo de la técnica diagnóstica utilizada para su estudio. En el NHANES utilizan imágenes de FO con 2 retinografías de 45° centradas en macula y papila, por lo que estudian campos centrales. En BMES utilizan los 6 campos estándar de la RTDS visualizando retina ecuatorial y nasal. En la actualidad las técnicas de Ultra campo amplio (UWF) pueden realizar una exploración de 200° de la retina y con la combina-

ción de filtros se puede estudiar con mayor precisión la prevalencia de los nevus de coroides. Gordon –Shaag definen una prevalencia del 10% en una población joven con una edad media de 23 años⁽²⁰⁾.

Singh y col⁽²¹⁾ realizan una revisión de los datos publicados en la literatura de los distintos estudios sobre incidencia de nevus. Encuentra una prevalencia de nevus de coroides en la población blanca americana de 4,6%-7,9%.

Sin embargo en estudios realizados de autopsias la incidencia es más alta. Hale y col.⁽²²⁾ y Naumann⁽²³⁾ refieren incidencias pueden llegar al 14 y 11% respectivamente, que podría acercarse mas a la prevalencia de nevus con retinografías de campo amplio.

7.3. HISTOPATOLOGÍA

Macroscópicamente forma una masa en placa de pigmentación variable, plano o con un espesor inferior a 2 mm. Puede ocupar todo el espesor o localizarse solo en coroides externa quedando normal la coriocapilar. Pueden ser difusos formando parte de la melanocitosis ocular congénita. Son tumores que no tienen vascularización intrínseca.

Las alteraciones degenerativas localizadas a nivel de epitelio pigmentario y fotoreceptores están en relación con el tiempo de evolución y con el espesor de la lesión por el compromiso vascular a nivel de la coriocapilar. Por todo ello es frecuente encontrar estas alteraciones en nevus estables, de mayor tamaño y en personas de edad avanzada.

TIPOS HISTOLÓGICOS

El nevus de coroides se origina a partir de melanocitos atípicos uveales de apariencia benigna.

Naumann y col.⁽²⁴⁾ identifican 4 tipos de células névicas que se caracterizan por ser más grandes que los melanocitos uveales.

1. *Células névicas poliédricas grandes*: Formado por células grandes redondas o poliédricas. Son células muy pigmentadas con citoplasma abundante. Tienen el núcleo

basófilo, uniforme, redondo y pequeño. Es el tipo celular mas frecuente en los nevus y responsable de la mayor parte de la masa tumoral. Es el mismo que se halla en los Melanocitoma y en la melanocitosis ocular congénita.

2. *Células névicas fusiformes delgadas*: Son células más pequeñas y alargadas con un fino núcleo basófilo. Están menos pigmentadas. Son el 2.º tipo celular en frecuencia.

3. *Células névicas fusiformes grandes y dendríticas*: Son más grandes que las fusiformes delgadas y menos que las poliédricas Moderadamente pigmentadas pueden ocasionalmente tener pequeños nucléolos.

4. *Nevus de células balonizadas*: Es el tipo celular menos frecuente y se presenta solo en el 4% de nevus. Son células grandes con abundante citoplasma espumoso y sin melanina. La degeneración de células névicas a la forma balonizada puede ser una respuesta autoinmune. Se han visto formando parte del halo névico en lesiones melanocíticas coroideas y cutáneas.

7.4. PATOGÉNESIS

A diferencia de las células del epitelio pigmentario, los melanocitos uveales no presentan reacción hiperplásica.

Los nevus coroideos no son considerados tumores congénitos. Se desarrollan al final de la 1.ª década y durante la 2.ª década. Su origen puede estar en tejido celular pluripotencial de la cresta neural precursor de células névicas o bien en los melanocitos uveales. Factores exógenos o endógenos desconocidos pueden inducir la transformación a células névicas.

7.5. SINTOMATOLOGÍA

La mayoría de los nevus son asintomáticos, sin embargo hasta un 11%-12% de los nevus maculares pueden presentar disminución de la visión^(25,26).

Shields describe de perdida de agudeza visual a los 15 años en un 2% en los nevus extramaculares y hasta un 26% para los subfoveales. En un 50% producida por

desprendimiento seroso, un 42% por degeneración de fotorreceptores y en un 8% por neovascularización coroidea. Un factor de riesgo para la pérdida de AV es la localización subfoveal (Fig. 9). También puede estar alterado el campo visual en relación con la degeneración de fotorreceptores⁽²⁷⁾.



Fig. 9. Nevus macular con fibrosis subretiniana, atrofia y proliferación pigmentaria.

7.6. PRESENTACIÓN CLÍNICA

➤ FORMA Y LOCALIZACIÓN

Son lesiones redondas u ovales de límites precisos pero mal definidos. Pueden ser únicas o múltiples dentro del mismo ojo o ser bilaterales. En el caso de ser múltiples se debe de diferenciar del síndrome de proliferación melanocítica uveal difusa. El 90% de las lesiones se localizan en ecuador o posterior a ecuador, un 5% son periféricos y un 6% en cuerpo ciliar (Figs. 10-13).

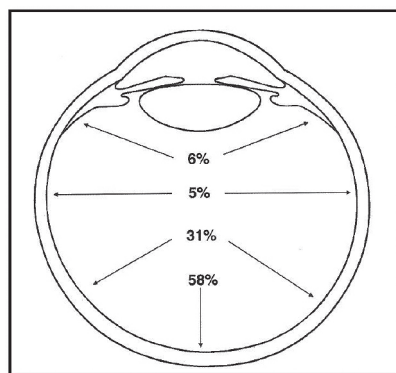


Fig. 10. Distribución de los nevus uveales. (Naumann y col.) (23)

Shields en un estudio de 3.422 refiere un 20,8 de nevus en macula, 8,8% periféricos y un 70% entre macula y ecuador⁽²⁸⁾.

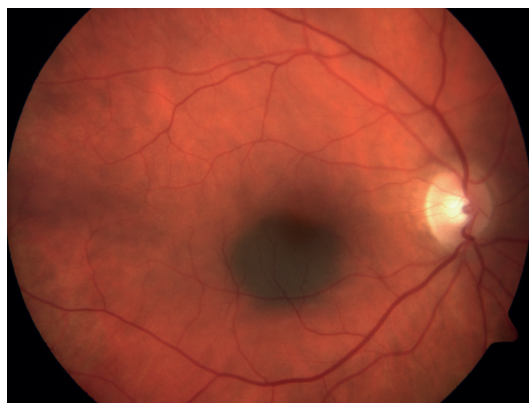


Fig. 11. Nevus macular.

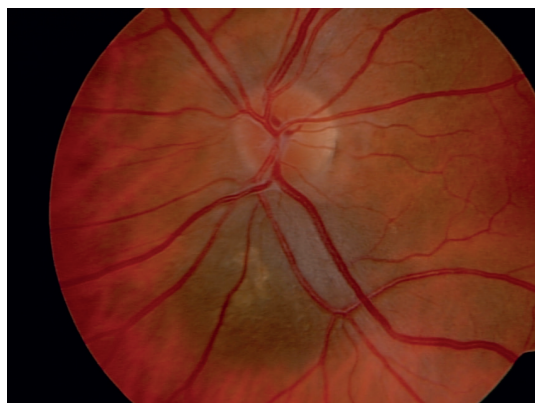


Fig. 12. Localización yuxtapapilar.

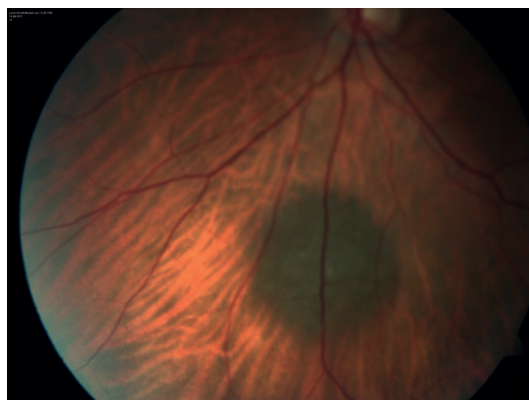


Fig. 13. Nevus ecuatorial.

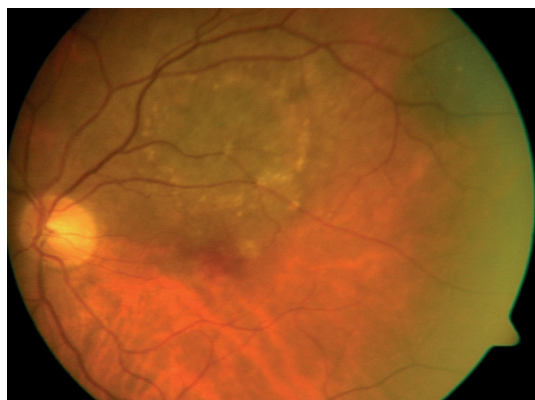


Fig. 14. Nevus múltiple.

➤ COLOR

Variable según la pigmentación: Coloración gris pizarra a marrón e incluso amelanóticos (Figs. 14, 15 y 16) La pigmentación puede ser uniforme o en sector. Los nevus amelanóticos pequeños pueden pasar desapercibidos. Se considera que un 5-6% de los nevus son amelanóticos⁽²⁸⁻³⁰⁾. Cuando se diagnostican suelen ser de tamaño más grande y se deben diferenciar de metástasis, osteomas, placas de escleritis posterior, hemangiomas y melanomas amelanóticos.

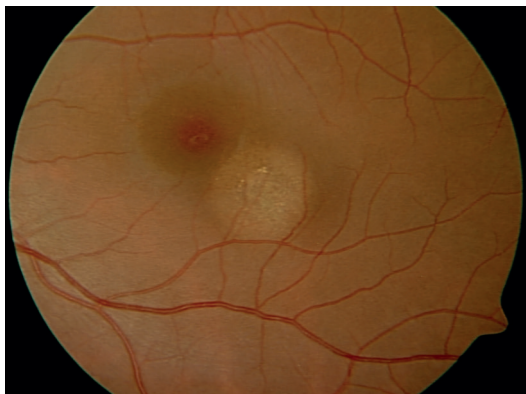


Fig. 15. Nevus amelanótico.

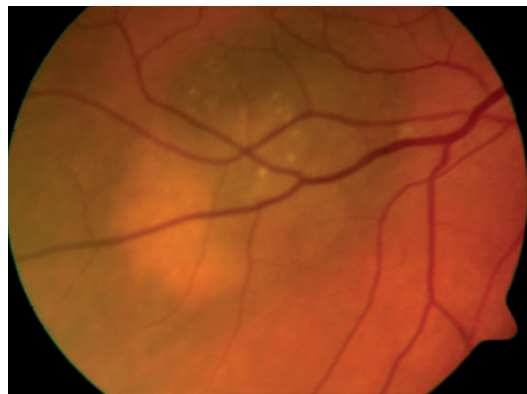


Fig. 16. Nevus con coloración mixta.

➤ TAMAÑO

El diámetro puede variar entre 0,5 mm-10 mm o incluso mas, y la altura desde planos a 2 mm. Los de células tipo melanocitoma pueden tener hasta 8 mm de altura. En el estudio del COMS Report 5⁽³¹⁾ consideran a los nevus como toda lesión melanocítica que presenta un tamaño ≤ 5 mm de base y ≤ 1 mm de altura (Figs. 17,18).



Fig. 17. Nevus pequeño.



Fig. 18. Nevus grande.

Los nevus con más de 10 mm de diámetro se denominan nevus coroideos gigantes (Fig. 19). Son raros y presentan en muchos casos alteraciones en la superficie como drusas metaplasia e hiperplasia de epitelio pigmentario. Li HK and col encuentran en estas lesiones un porcentaje mayor de malignización⁽³²⁾.

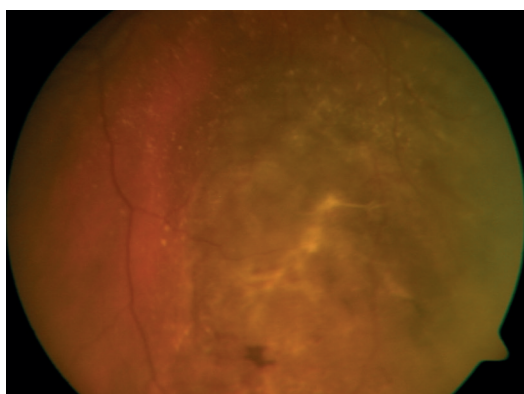


Fig. 19. Nevus gigante.

➤ PRESENCIA DE DRUSAS

Las drusas asociadas a nevus son frecuentes y pueden ser difusas, en corona, agrupadas e incluso fuera del tumor. Varían con el tiempo en número forma y localización. (Figs. 16, 17, 18) Pueden incluso coalescer formando una masa amarillenta sobre el tumor. En la AFG se comportan como hiperfluorescentes en fases precoces por alteración del EP y en fases tardías por retención de fluoresceína. Representan un signo de benignidad^(21,31,33) y son frecuentes en los nevus amelanóticos (Figs. 14,19-21).

Son visibles con filtro verde y en la Autofluorescencia se comportan con hiperauto fluorescencia o hiperauto fluorescencia en anillo⁽³⁴⁾.



Fig. 20. Drusas agrupadas.



Fig. 21. Drusas, metaplasia y cambios pigmentarios.

Las drusas en la AF pueden verse como hipo, Iso o HiperAF. Se ven mejor cuando son de mayor tamaño. Es frecuente la imagen de hipoAF central por adelgazamiento de EP a ese nivel rodeado de un anillo HiperAF.

➤ ALTERACIONES DE EPITELIO PIGMENTARIO

La presencia del nevus subyacente va a producir alteraciones atróficas de epitelio pigmentario, migración pigmentaria e incluso metaplasia fibrosa (Figs. 21-24). Estos cambios son crónicos y se presentan en nevus estables durante muchos años.

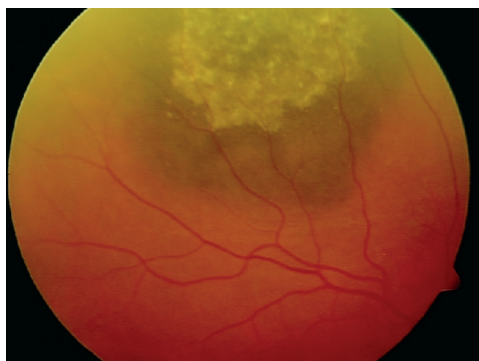
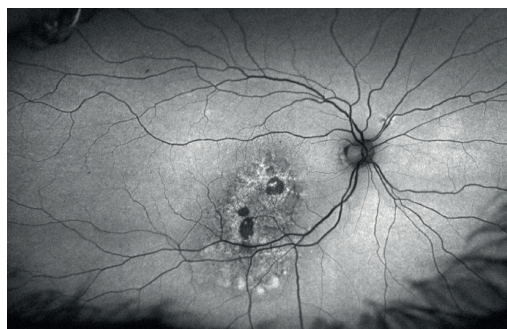


Fig. 22. Metaplasia de EP.



Figs. 23 y 24. Nevus gigante con drusas metaplasia y atrofia.

➤ HALO NÉVICO

Los nevus con halo névico se caracterizan por presentar una zona central pigmentada rodeada de un halo amarillento. La incidencia de halo névico en un estudio 3.422 nevus es de un 5%⁽³⁵⁾.

Shields y col⁽³⁶⁾ presentan una serie de halo névico con 150 pacientes en la que un 71,3% son mujeres y un 28,7% hombres. No hay asociación con patología autoinmune aunque sí una incidencia superior de melanoma cutáneo respecto a la población general. La edad de presentación 55 años, ligeramente inferior a la edad media del nevus en general (60 años). No hay datos histopatológicos del halo névico coroideo. En el halo névico cutáneo se ha encontrado un proceso inflamatorio o no inflamatorio que lleva a

la vacuolización y pérdida de melanosomas en las células névicas. En un halo névico asociado a melanoma de coroides se han encontrado células grandes con citoplasma espumoso y mínimo pigmento.

En la angiografía fluoresceínica se manifiesta como un halo ligeramente hiperfluorescente rodeando una zona central hipofluorescente. Estas características son similares para Autofluorescencia y filtro rojo (Fig. 25).

La presencia de halo névico se considera un factor predictivo de riesgo disminuido de crecimiento⁽³⁷⁾.

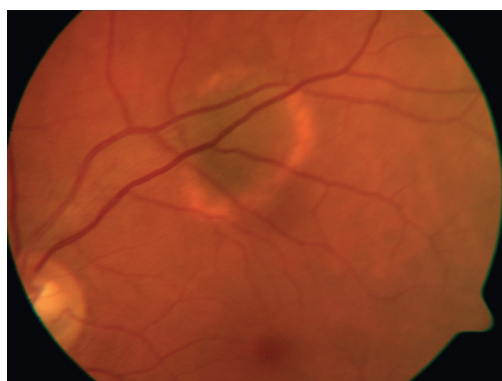


Fig. 25. Halo névico.

➤ PIGMENTO NARANJA

Representa un acumulo de macrófagos cargados de gránulos de lipofuchina a nivel del epitelio pigmentario de la retina que pueden formar depósitos finos o grumos dispersos sobre la superficie de lesiones elevadas. Es un producto residual de degradación del metabolismo de los segmentos externos de los fotorreceptores que se acumula de forma anómala cuando hay un mal funcionamiento en la función fagocitaria del EP. Es poco frecuente en los nevus y mucho más habitual en los melanomas (Figs. 26, 27). Grandes áreas geográficas bien definidas puede indicar transformación maligna y la presencia de pigmento naranja en una lesión melanocítica pequeña de riesgo esta asociada a crecimiento a melanoma en un 37% a los 5 años^(38,39).

Los depósitos de lipofuchina se ven sobre la superficie del nevus como manchas anaranjadas en la retinografía color. Con filtro rojo se ven como lesiones hipereflec-



Figs. 26 y 27. Pigmento naranja sobre la superficie del nevus macular y melanoma pequeño.

tivas. La AF permite visualizar los acúmulos de lipofuchina como focos hiperAF que incluso no son visibles con otras técnicas^(34,39).

➤ DESPRENDIMIENTO SEROSO DE RETINA

Más frecuente en nevus maculares, es una de las causas de disminución de AV asociada al nevus. Shields describe LSR entre un 9-15% de sus pacientes⁽²⁸⁾. Puede ser explorado con biomicroscopía de retina pero en la actualidad el mejor método para demostrar su presencia y la respuesta al tratamiento es la OCT⁽⁴⁰⁾. Puede desaparecer espontáneamente dejando alteraciones atróficas de EP⁽⁴¹⁾. El tratamiento con terapia fotodinámica, termoterapia subumbral o antiangiogénicos eliminan el LSR evitando una pérdida mayor de AV (Figs. 28-30). Se considera un factor de riesgo de crecimiento⁽⁴²⁻⁴⁴⁾.



Figs. 28 y 29. Desprendimiento seroso de retina antiguo asociado a nevus macular. Imagen angiográfica de la lesión.

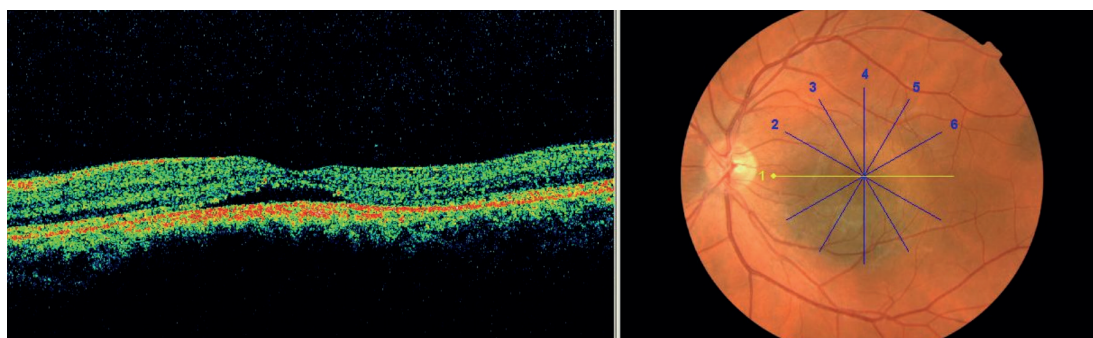
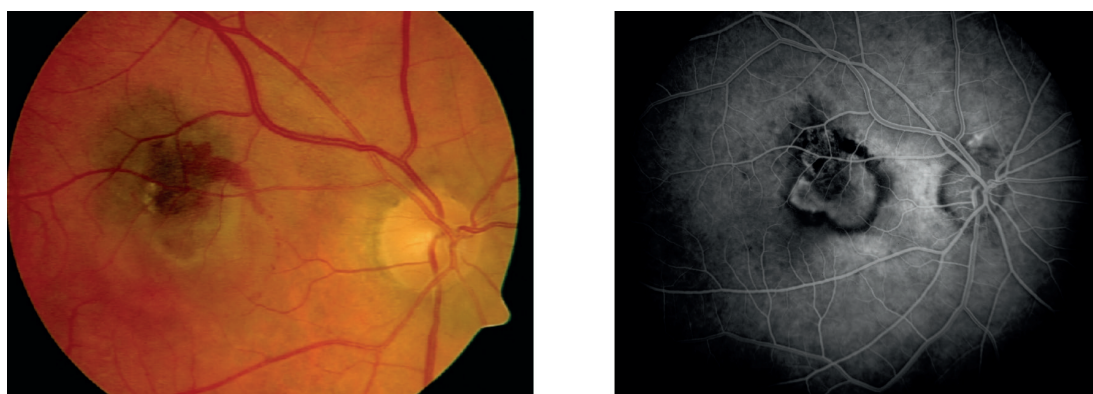


Fig. 30. Nevus macular con presencia de LSR subfoveal.

➤ NEOVASCULARIZACION COROIDEA

La neovascularización coroidea (NVC) es poco frecuente y se presenta en el 0,58% de los nevus. Representa el 8% de las causas de pérdida de AV asociada a nevus^(28,45,46). El progresivo adelgazamiento y la disrupción del complejo EP-M de Bruch puede favorecer el desarrollo de la NVC. Es mas frecuente en los nevus maculares y la presencia de edema, hemorragias y líquido subretiniano va a provocar importante afectación de la AV (Figs. 31, 32). Si no se tratan van a evolucionar con una cicatrización disciforme. La fotocoagulación con laser de argón para las lesiones de localización extrafoveal es efectivo^(46,47). Sin embargo no esta indicado cuando la localización es yuxtafoveal o subfoveal. La terapia fotodinámica ha sido utilizada con resultados visuales variables^(48,49). En la actualidad con el tratamiento intravítreo con antiangiogénicos se obtienen mejores resultados visuales⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. La NVC no se considera un factor de riesgo de crecimiento.



Figs. 31 y 32. Neovascularización subretiniana asociada a nevus coroideo macular. Imagen de fondo de ojo y angiofluorescingrafía.

7.7. DIAGNÓSTICO

El nevus de coroides es el tumor intraocular más frecuente y al ser asintomático su diagnóstico se realiza generalmente durante la exploración clínica rutinaria de fondo de ojo. A pesar de ser una entidad reconocida por la mayoría de los oftalmólogos sigue siendo en la actualidad la lesión que con mayor frecuencia se confunde con el melanoma de coroides⁽⁵³⁻⁵⁶⁾. Shields y col.⁽⁵³⁾ encuentran que un 49% de lesiones consideradas como pseudomelanomas son en realidad nevus. Muchos nevus periféricos y nevus amelanóticos pueden no ser visualizados en exploraciones iniciales. Lo mismo ocurre con nevus maculares sobre todo si no son muy pigmentados que pueden no ser reconocidos en la práctica clínica. Esto es importante cuando el paciente presenta una disminución de AV y la causa puede ser desprendimiento seroso o membrana neovascular asociada a nevus. Por ello es primordial conocer los métodos diagnósticos que pueden ayudar en el reconocimiento de un nevus de coroides.

➤ OFTALMOSCOPIA: EXPLORACIÓN DE FONDO DE OJO

La exploración con pupila dilatada es fundamental para descartar la presencia de nevus porque aunque la mayoría de las lesiones están localizadas en polo posterior, nevus ecuatoriales o periféricos pueden no ser visualizados. A pesar de que la mayoría de los nevus se localizan retroecuatoriales, se ha visto que la frecuencia de nevus es mayor en las series clínicas estudiadas con oftalmoscopia indirecta que cuando se utilizan imágenes de retinógrafos no midriáticos.

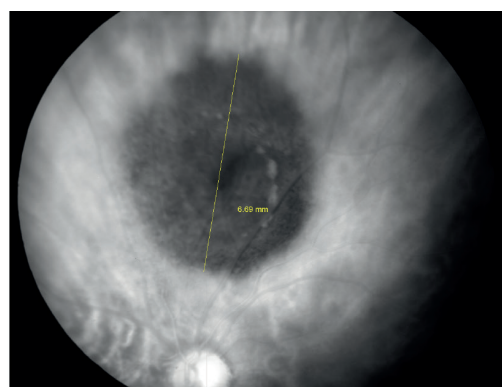
En el caso de los nevus periféricos es importante señalar que pueden aparecer como lesiones más elevadas de lo que son por un efecto óptico y se debe realizar biomicroscopía de retina con lente de 3 espejos para valorar la elevación real. Con este mismo método podemos descartar la presencia de líquido subretiniano aunque tiene menos sensibilidad que la OCT para detectar el levantamiento seroso de retina.

➤ RETINOGRAFÍAS

La realización sistemática de fotografía en color de la lesión con los equipos digitales actuales es un método eficaz para el seguimiento de las lesiones pigmentadas⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾. Se han utilizado los retinógrafos no midriáticos en estudios para la incidencia de nevus con imágenes de 45°. En la actualidad los sistemas de captura de imagen de campo amplio y ultra campo amplio (UWF) permiten visualizar el 80% (200°) de la retina sin necesidad de dilatación.

Retinografía en color: podemos estudiar la localización, las características de la lesión, los cambios a lo largo del seguimiento y realizar las medidas del diámetro y de la superficie. Los límites de la lesión en relación con los vasos retinianos y los cambios que pueden aparecer en la superficie son mejor valorados si se dispone de una imagen fotográfica de las revisiones del paciente. Sin embargo en algunos nevus sobre todo si son planos y con pigmentación variable es difícil a veces delimitar bien sus márgenes.

El uso de retinografías con filtro rojo: Tiene una mayor precisión para delimitar los márgenes de una lesión coroidea pigmentada (Figs. 33, 34). Sin embargo al presentar una imagen desenfocada de los vasos retinianos es más difícil poder valorar el crecimiento de una lesión en relación con los vasos retinianos y vamos a definir mucho peor los cambios en la superficie del nevus. Lesiones mal definidas, con componentes exudativos pueden ser claramente demostradas^(20,57,61,62). En los nevus yux-



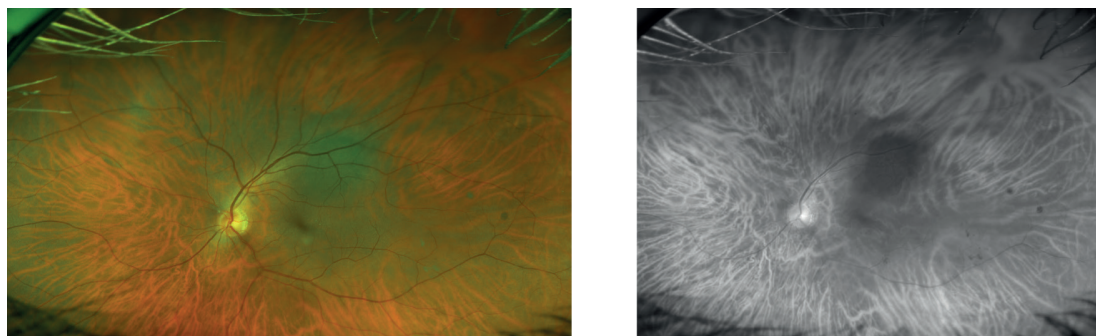
Figs. 33 y 34. Retinografía en color y filtro rojo que nos permite delimitar mejor la lesión y realizar la medición de su diámetro.

tapapilares vamos a poder precisar mejor el contacto o la distancia que le separa del nervio óptico. Con la ayuda del programa de medición de imagen va a ser más segura la medición del diámetro y superficie en estas lesiones y así poder valorar mejor si hay crecimiento.

La fotografía monocromática con filtro verde (libre de rojo) (540-575 nm) permite resaltar las alteraciones vasculares, la capa de fibras nerviosas retinianas, las drusas y las alteraciones del EP sobre el nevus y alrededor de la lesión.

Con el desarrollo de los nuevos equipos de campo amplio podemos obtener imágenes de más de 100°. En los últimos años se han desarrollado las técnicas de ultra campo amplio logradas gracias al SLO (Scanning Laser Ophthalmoscope), que nos va permitir poder visualizar hasta 200°, o lo que es lo mismo, más del 80% de la superficie de la retina⁽⁶³⁾. **El sistema Optos** ha sido el primero en desarrollar la tecnología de campo amplio. Los equipos mas extendidos son el Daytona para color y AF, el Optos 200Tx. Utiliza un laser de barrido (SLO) y una lente elipsoide para crear un punto focal virtual dentro del ojo que permite capturar con una única foto la retina central y periférica sin dilatación pupilar (Figs. 35, 36). Para la imagen en pseudocolor utiliza la fusión de un láser rojo de 633 nm y un láser verde de 532. Además esta única imagen se puede separar en sus filtros originales pudiendo obtener también el filtro rojo y el verde. Para la AF utiliza también el láser verde y filtros para detectar la emisión de luz de los pigmentos retinianos (570-780 nm).

La retinografía de campo amplio nos permite visualizar mas y mejor las lesiones melanocíticas, sobre todo las más extensas. La obtención simultanea de imágenes en



Figs. 35 y 36. Lesión névica en arcada superior OI color y filtro rojo con imagen UWF.

color, filtros, AF y Angiografía nos va a facilitar el estudio de estas lesiones al aportarnos más datos: Mayor precisión en el tamaño y localización, presencia de cambios en AF asociado al LSR y a cambios atróficos. El pseudocolor que produce el SLO puede modificar la coloración de estos tumores. En series limitadas se ha podido establecer una alta precisión en el diagnóstico de las lesiones pigmentadas coroideas malignas^(59,63).

➤ AUTOFLUORESCENCIA

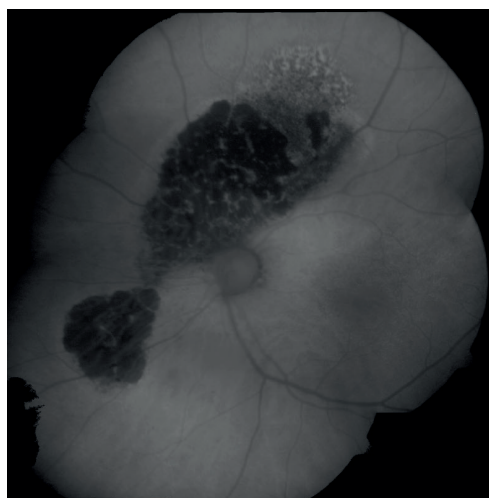
Es una prueba de imagen no invasiva que utiliza la fluorescencia intrínseca de los tejidos oculares y es una nueva herramienta para el diagnóstico y seguimiento de las lesiones melanocíticas coroideas. Utiliza una luz excitadora de 580 nm y filtro barrera de 695 nm.

La Autofluorescencia ocular tiene su principal origen en la lipofuchina. La lipofuchina es el producto de degradación de los segmentos externos de los fotorreceptores que se va a acumular de forma anómala cuando está alterada la función fagocitaria del EP⁽³⁹⁾.

Un patrón uniforme de Autofluorescencia moderada indica actividad metabólica normal del EP, ligeramente más oscuro en la zona central macular por la absorción del pigmento xantófilo y la mayor densidad de células del EP. Las arterias y las venas se ven como líneas oscuras por bloqueo de la AF. El nervio óptico se ve oscuro por la ausencia de tejido fluorescente. En términos generales podemos decir que la presencia de hiperautofluorescencia (HiperAF) es un signo de enfermedad reciente y la Hipoautofluorescencia (HipoAF) de enfermedad crónica⁽⁶⁴⁾.

Cuando realizamos Autofluorescencia en un nevus de coroides vemos las características de la lesión con respecto a la coroides que la rodea. Podemos decir que los nevus son hipoAF, isoAF o hiperAF. A mayor pigmentación menor es la Autofluorescencia, y los nevus amelanóticos son suavemente hiperautofluorescentes⁽³⁴⁾. Pero lo más importante en el estudio de los nevus es valorar los cambios en la superficie de la lesión. Las alteraciones crónicas como hiperplasia, metaplasia y atrofia de EP

se comportan como hipoAF (Figs. 37, 38). Las drusas signo también de cronicidad son moderadamente hiperAF y el desprendimiento de EP es también hiperAF. El LSR reciente, factor de riesgo de crecimiento, se comporta como hiperAF, mas marcado en los bordes de la lesión que sobre la superficie. La Autofluorescencia mas marcada la generan los acúmulos de pigmento naranja (lipofuchina)⁽⁶⁴⁻⁶⁹⁾.



Figs. 37 y 38. Composición de nevus con cambios sobre su superficie y en la retina: Atrofia 2.^a a LSR crónico, hiperplasia, manchas anaranjadas y atrofia sobre la superficie del nevus.

➤ ANGIOGRAFÍA FLUORESCEÍNICA

Las imágenes angiográficas de los nevus no son patognomónicas⁽⁷⁰⁾ y van a depender de fundamentalmente de los cambios en la superficie del nevus.



Fig. 39. Angiografía fluoresceínica donde se observa la hipofluorescencia a lo largo de la prueba que corresponde a un nevus sin alteraciones de EP.

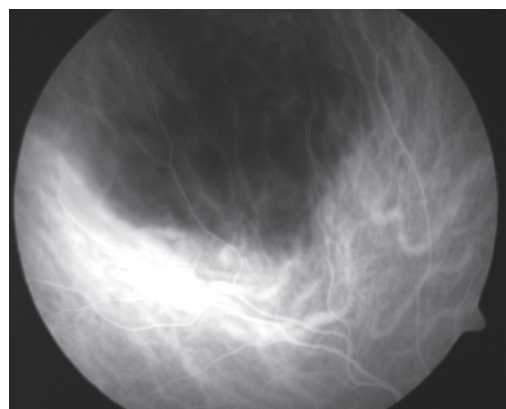


Fig. 40. Angiografía con verde indocianina.

La angiografía fluoresceínica solo se realiza en casos dudosos porque la prueba da alteraciones variadas que además no son patognomónicas. Dependiendo del grado de pigmentación los nevus pigmentados son hipofluorescentes (Fig. 39), mientras que los amelanóticos que con frecuencia tienen afectado el EP presentan hiperfluorescencia.

Según su localización en la coroides pueden no verse en la AFG si está la coriocapilar integra o bien ser hipofluorescentes si está afectada por efecto pantalla. Las drusas, la atrofia e hiperplasia de EP y el desprendimiento de EP aparecerán como focos de hiperfluorescencia. También si presenta neovascularización coroidea. El Desprendimiento seroso de retina presenta hipofluorescencia relativa en fases precoces con hiperfluorescencia progresiva tardía. El pigmento naranja produce hipofluorescencia por bloqueo. En algunos nevus pueden presentarse puntos hiperfluorescentes. Estas imágenes se consideran un factor independiente de riesgo de crecimiento.

➤ ANGIOGRAFÍA CON VERDE INDOCIANINA (ICGA)

Aunque las imágenes obtenidas no son patognomónicas, la ICGA tiene una mayor aceptación que la AFG para valorar los tumores coroides⁽⁷¹⁾. La lesión se comporta como hipofluorescente con límites netos e irregulares y de un tamaño superior al que se observa en la imagen de FO. Los vasos coroides no están dilatados ni desplazados. (Fig. 40). En nevus localizados en coroides externa que no se visualizan en la AFG podemos observar la imagen hipofluorescente delimitando los contornos del nevus. En fases tardías con EP intacto la lesión queda cubierta con una fina hiperfluorescencia por efecto óptico. Si hay alteraciones de EP sobre el tumor o 2.ª a desprendimiento seroso cicatrizado estas se comportan como hipofluorescentes. También es la técnica de elección para diagnosticar la vasculopatía polipoidea asociada al nevus de coroides⁽⁴⁹⁾.

Es más útil que la AFG para el diagnóstico diferencial entre melanomas pequeños y nevus. La distorsión y engrosamiento de los vasos coroides que pone de manifiesto la vascularización intrínseca y la hiperfluorescencia en anillo que aparece en los pequeños melanomas por hiperfluorescencia central asociada al desprendimiento seroso de retina sobre la lesión son signos de melanoma.

La angiografía confocal con Verde Indocianina⁽⁷²⁾ nos muestra patrones de microcirculación que se relaciona con un aumento del riesgo de crecimiento y metástasis. Estas imágenes se definen por la presencia de redes, nidos y enrejados vasculares dentro del tumor. Estos patrones estarían en relación con los patrones anatomopatológicos de matriz extracelular que se consideran como un factor de riesgo independiente de metástasis. Las imágenes patognomónicas del hemangioma de coroides pueden ayudar en el diagnostico diferencial con melanomas amelanóticos y metástasis.

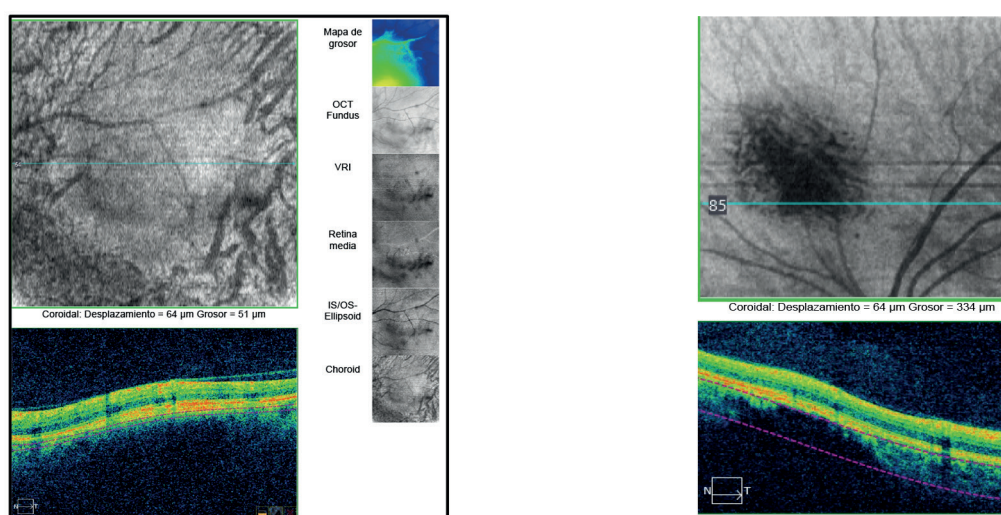
➤ TOMOGRAFIA DE COHERENCIA ÓPTICA: OCT

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de imagen no invasiva que utiliza la interferometría de baja coherencia para generar imágenes de cortes transversales (tomografía) de alta resolución, lo que nos permite el análisis de las capas retinianas.

Desde que se presentase por primera vez en 1991⁽⁷³⁾ la OCT ha ido evolucionando gracias a las nuevas tecnologías. La primera OCT time domain (Stratus) tenía una resolución axial de 10 micras, y una velocidad de barrido de 400 A-scan por segundo. Ésta fue superada al introducirse el dominio espectral o fourier (SD-OCT) ofreciendo una resolución muy superior (1-3 micras de resolución axial y velocidades de barrido de hasta 52.000) y capacidad de visualización 3D. La nueva opción del EDI-OCT (enhanced depth OCT), que recoloca el enfoque hacia la coroides permite obtener imágenes de las estructuras más profundas^(74,75). El último desarrollo de la OCT es la Swept Source OCT (SS-OCT) que escanea secuencialmente en torno a diferentes longitudes de onda, permitiendo una mayor penetración en los tejidos⁽⁷⁶⁾, aumento en la resolución (1 micra), un campo más amplio (hasta 12 mm frente a los 6-9 mm de los SD OCT) y mayor rapidez en la adquisición de las imágenes (velocidad de barrido de 100.000 A-scan/ segundo)^(77,78). Con el desarrollo de la angio OCT, se consiguen imágenes de la red vascular a diferentes niveles: retina, coroides anterior y posterior.

En el estudio de las lesiones melanocíticas con el EDI (SD-OCT) podemos apreciar: Sombra coroidea parcial o completa (mayor cuanto mayor sea la pigmentación del nevus), desprendimiento neurosensorial (líquido subretiniano), adelgazamiento de

coriocapilar asociada al nevus, cambios en el epitelio pigmentario de la retina (atrofia, drusas, modularidad), pérdida de fotorreceptores, elongación de fotorreceptores con imagen saggy (fotorreceptores flácidos), alteraciones en la unión IS/OS, irregularidades en membrana limitante externa, capas nucleares externa e interna y capa plexiforme externa⁽⁷⁹⁾. Estos cambios en la OCT pueden ser de utilidad en cuanto a que nos permiten identificar lesiones con potencial crecimiento o malignización en un futuro^(40,80-82). La mayoría de los nevus presentan cambios en la reflectividad del EP/CC: Un 62% presentan hipereflectividad, 29% isoreflectividad y un 9% hiporeflectividad (Figs. 41, 42).



Figs. 41 y 42. OCT con imagen a nivel de coroides en «en face».

➤ ECOGRAFÍA

La ecografía es un método diagnóstico imprescindible para el estudio de los tumores intraoculares. No solo vamos a obtener datos de su estructura interna, sino que además obtenemos medidas de altura y base tumoral fundamentales a la hora de indicar un tratamiento e incluso valorar la respuesta al tratamiento (Fig. 43). En el caso de los nevus y lesiones melanocíticas sospechosas la ecografía nos puede monitorizar la altura de la lesión para valorar crecimiento, la presencia de imagen en champiñón dentro de la lesión y la presencia de líquido subretiniano. La ecografía convencional de 10 MHz tiene una resolución axial baja de 200 μm y es útil para el estudio de la cavidad vítrea, paredes posteriores del globo ocular y órbita. Puede ser utilizada con medios opacos pero pierde resolución en la parte anterior del globo ocular y para pequeñas lesiones posteriores

como en el caso de lesiones coroideas < 2 mm de altura. Para el estudio de segmento anterior la Biomicroscopía Ultrasónica (35-50 MHz) ha resuelto esta dificultad. La Ecografía Ultrasónica de 20 mHz permite obtener imágenes validas para lesiones tumorales de menor tamaño como es el caso de los nevus y nevus sospechosos⁽⁸³⁾.

Con la ecografía tridimensional podemos obtener el volumen del tumor e incluso la estructura interna intratumoral ambas consideradas como factores de riesgo independientes de metástasis

El grosor de una lesión melanocítica es menor en estudios anatomopatológicos y en OCT que en ECO lo que parece confirmar que la ecografía puede sobrevalorar el grosor al poder incluir en las medidas la retina coroides y esclera⁽⁸⁴⁾.

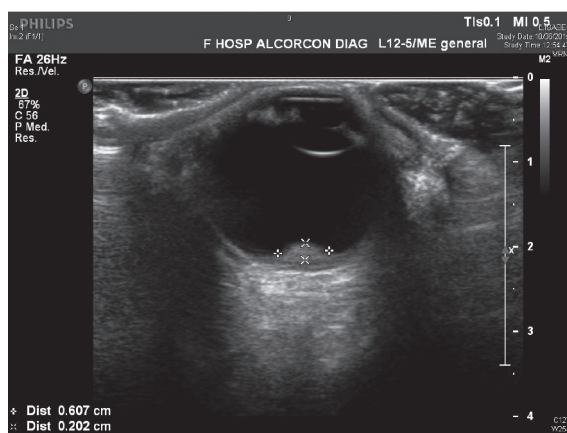


Fig. 43. Ecografía de lesión melanocítica periférica.

➤ CAMPO VISUAL

Las alteraciones del campo visual están en relación con la degeneración de los fotorreceptores y no representan signos de malignidad. En la actualidad con la OCT podemos valorar el estado de los fotorreceptores que condiciona el campo visual en estos pacientes⁽²⁷⁾.

➤ BIOPSIA

La biopsia en el contexto de tumores intraoculares tiene su importancia en lesiones a las que no se llega al diagnóstico por métodos no invasivos. No está indicado realizar

biopsia de un nevus con una altura inferior a 2 mm. Augsburger y col⁽⁸⁵⁾ describen ya en 1984 la técnica de biopsia por aspiración en tumores intraoculares sólidos. Bechrakis⁽⁸⁶⁾ realiza biopsia a través de Vitrectomía posterior logrando un 97% de muestras valorables.

Augsburge⁽⁸⁷⁾ realiza en un estudio biopsia por aspiración en 34 lesiones menor o igual a 10 mm de base y 3 mm de altura que las engloba en el término nevus versus melanoma y que no tienen características de malignidad. Encuentra que casi un 30% de esas lesiones son nevus que se pueden definir como nevus coroides melanocíticos grandes: Mayores de 5mm y menos de 10 de base y más de 1 mm y menos de 3 mm de altura. La importancia de este estudio, como el autor refiere, está en que entre las lesiones tratadas con tratamiento conservador y consideradas como pequeños melanomas, estamos tratando un 30% de nevus, lo que modifica de forma importante los resultados de la técnica que se emplea en el tratamiento. Por lo tanto aunque la biopsia no está indicada realizarla por sistema en estos tumores, los resultados nos animan a ser cautos a la hora de decidir el tratamiento o la observación.

7.8. PRONÓSTICO

➤ OBSERVACIÓN PERIÓDICA

El nevus de coroides se considera una lesión estable y benigna. Se ha descrito aumento de tamaño sin signos de malignización hasta en 31% de las lesiones⁽¹⁵⁾.

Los cambios en su superficie se deben a la presencia de drusas, desprendimiento seroso, alteraciones atróficas de EP y neovascularización corioidea. Cambios en la visión y en el campo visual pueden ir ligados también a los cambios crónicos anteriores que producirían atrofia progresiva de fotorreceptores.

Ante la presencia de una lesión pigmentada en coroides no diagnosticada, es importante conocer las características básicas que diferencian una lesión benigna de un nevus con riesgo de crecimiento.

El seguimiento periódico de estas lesiones en relación con el tamaño, altura y modificaciones en las estructuras adyacentes va a ser imprescindible para confirmar la presencia de un nevus o vigilar la posible transformación maligna^(21,31,88,89).

En el caso de estar ante un nevus benigno que no presenta ningún factor de riesgo de crecimiento se aconseja revisiones cada 1 o 2 años. En la actualidad con las técnicas de imagen, retinografías color y con filtros, autofluorescencia y OCT, podemos monitorizar las lesiones melanocíticas coroideas y con revisiones periódicas detectar factores de riesgo de crecimiento, crecimiento y evolución a pequeños melanomas.

➤ RIESGO DE MALIGNIZACIÓN

Aunque se considera que los melanomas malignos de coroides pueden surgir “de novo”, se sigue hablando de que un nevus coroideo puede transformarse con el tiempo en melanoma. Singh y col.⁽²¹⁾ revisa los estudios de incidencia de nevus publicados en la literatura. Define como nevus las lesiones < de 6 mm de base y 1 mm de altura, considerando que las lesiones melanocíticas benignas de mayor tamaño son ya nevus sospechosos y estarían en otra categoría. Basándose en los más significativos y estimando que todos los melanomas se originan en nevus encuentra que en la población blanca de Estados Unidos solo 1/8.845 nevus van a originar un melanoma.

En el estudio de Thiagalingam⁽⁹⁰⁾ ningún nevus maligniza durante 5 años y considera que 1 de cada 4.300 nevus se transforma en melanoma.

I.8. TUMORES MELANOCÍTICOS ATÍPICOS CON POTENCIAL EVOLUTIVO

Este término es descrito por Zoógrafos⁽⁹¹⁾ para englobar lesiones melanocíticas coroideas que presentan factores de riesgo de crecimiento. Estas lesiones son más comúnmente conocidas como lesiones melanocíticas pequeñas, nevus sospechosos o nevus de riesgo (Figs. 38, 43, 44). Gass JD⁽⁹²⁾ hablaba ya en 1977 de un riesgo bajo en el seguimiento de las lesiones melanocíticas pequeñas. En el COMS Report n.º 5⁽³¹⁾

se detallan los factores predictivos de crecimiento y el tratamiento de los melanomas coroides pequeños considerando aquellas lesiones que tienen entre 1-3 mm de altura y 5-16 mm de base. Encuentran crecimiento en el 21% a los 2 años y en el 31% a los 5 años. Shields CL y col.⁽³⁸⁾ definen el efecto de factores de riesgo individuales y combinados en el crecimiento de pequeños tumores melanocíticos coroides. En el 2009 analiza 2.553 casos de espesor medio 1,5 mm y diámetro basal medio de 5 mm y estudia la transformación de nevus en melanoma a los 1, 5 y 10 años y añade tres factores predictivos más que son la ausencia de drusas, ausencia de halo y sombra corioidea.

El crecimiento de una lesión melánica es un indicador de malignidad y una lesión corioidea que ha crecido es más fácil que sea un melanoma que un nevus. A mayor tamaño de la lesión mayor va a ser el riesgo de metástasis. A continuación se describen los principales factores que van a modificar el riesgo de crecimiento en una lesión melanocítica pequeña. Los riesgos individuales y combinados de crecimiento han sido descritos por Shields y col a los 5 años de seguimiento en lesiones con un espesor inferior o igual a 3 mm. Estos factores son descritos a continuación:

1. Tamaño del tumor: Siendo el espesor del tumor el valor más importante. Para un espesor mayor de 2 mm el riesgo individual es del 38%. Es aceptado que el volumen de un tumor aumenta el riesgo no solo de crecimiento sino también de metástasis.

2. Presencia de líquido subretiniano: Riesgo individual de crecimiento de 39%. Es un indicador de actividad tumoral y aunque puede no ser detectado en la exploración clínica en la actualidad con la OCT podemos confirmar su presencia. Son importantes los estudios realizados por Espinoza⁽⁴¹⁾ y Shields⁽⁴²⁾ en relación con el valor diagnóstico de esta prueba en lesiones corioideas.

3. Síntomas: Fotopsias, midesopsias y disminución de AV en el caso de que exista desprendimiento seroso en macula. Presenta un 33% de riesgo individual.

4. Pigmento naranja: Frecuente en los melanomas y muy raro que se vea sobre la superficie de nevus. Tiene un riesgo individual del 37%.

5. Márgenes de la lesión próximas a nervio óptico: Lesiones yuxtapapilares a una distancia inferior a 3 mm del borde papilar.

Sombra ecográfica. Más frecuente en lesiones con mayor espesor.

Ausencia de halo névico.

Ausencia de drusas.

Shields y col.⁽³⁷⁾ estudian también el riesgo combinado y encuentran que el riesgo es de solo un 3% si no presentan ningún factor, 38% para 1, 50% para 2, 53% para 3, 52% para 4 y 56% para las lesiones que presenten las 5 factores de riesgo. El riesgo relativo para el crecimiento fue de 1,9 para 1 factor, 3,8 para 2 factores, 7,4 para 3 factores, 14,1 para 4 factores, y 27,1 para los 5 factores de riesgo combinados (Fig. 44).

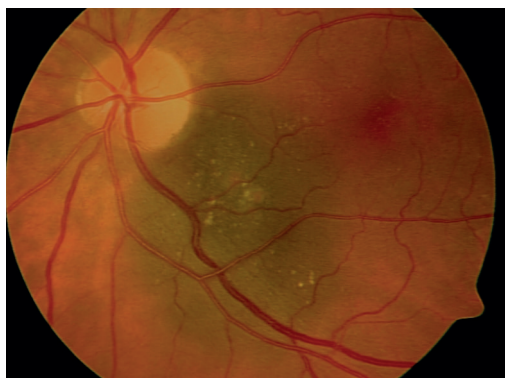


Fig. 44. Gran nevus yuxtapapilar con pigmento naranja.

Augsburger^(93,94) se refiere al impacto que la observación o el tratamiento tiene en el seguimiento de estas lesiones y riesgo de metástasis, no encontrando un aumento de mortalidad en los pacientes seguidos con observación con respecto a los pacientes tratados inicialmente. Shields y col encuentra un crecimiento en 18% de tumores menores de 3 mm de altura y un 3% de metástasis. En el COMS Report 4⁽⁹⁵⁾ la mortalidad para los melanomas pequeños es del 6%. Y la pregunta de todos los autores es si debemos de esperar a que estas lesiones crezcan o bien debemos de tratarlas inicialmente si presentan solo características clínicas de riesgo⁽⁹⁶⁾.

Múltiples factores pueden modificar esta decisión a pesar de los resultados de los estudios previamente mencionados⁽⁹⁷⁾. La edad, la localización de la lesión, la pérdida de AV, complicaciones que pueden derivarse del tratamiento, la función visual del ojo

adelfo y el estado de ansiedad del paciente son condicionantes que se plantean a la hora de decidir tratamiento u observación.

El seguimiento debe de ser más estricto que en los nevus. Se realizará de estudio completo y documentación en el momento del diagnóstico, buscando factores de riesgo de crecimiento. Las revisiones se deben de realizar al mes, 3 meses, 6 meses y luego anual si no se detectan cambios en la lesión⁽⁹⁸⁾. Se realizarán retinografías durante las revisiones, imágenes con AF para detectar pigmento naranja, ecografía para valorar cambios de altura y OCT para descartar presencia de LSR.

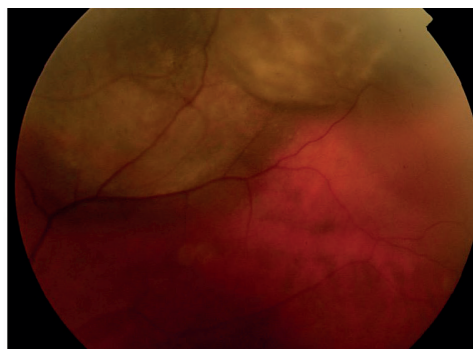
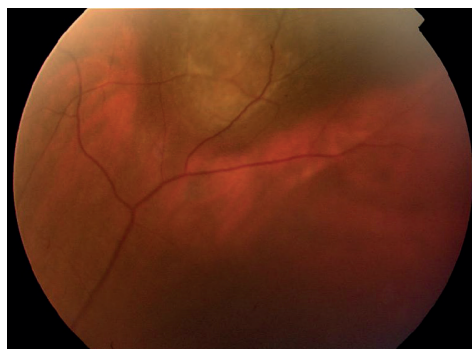
I.9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A pesar de ser una lesión frecuente y conocida sigue siendo confundida fundamentalmente con otras lesiones pigmentadas de fondo de ojo. El más frecuente error diagnóstico es con el melanoma de coroides⁽⁹⁹⁾.

9.1. MELANOMA DE COROIDES

Es el tumor maligno primario intraocular más frecuente con una incidencia de 4-7 por millón de habitantes y que se ha mantenido estable en las últimas décadas⁽¹⁰⁰⁾. La incidencia aumenta con la edad siendo de 2,3/1.000.000 en menores de 45 años hasta un 15 por millón de habitantes en Mayores de 65 años. La edad media de presentación es de 58 años⁽¹⁰¹⁾. Un 97,8% de los melanomas se presentan en raza caucásica. Aunque generalmente presenta síntomas, (disminución de agudeza visual, pérdida de campo visual, miodesopsias) sin embargo en algunos casos se puede diagnosticar durante una revisión rutinaria de FO.

Se presenta como una masa subretiniana elevada, que se asocia frecuentemente a desprendimiento de retina. Un 55% son pigmentados, un 15% amelanóticos y el 30% son mixtos. El diagnóstico del melanoma en base a la exploración clínica es del 99% no precisando biopsia para su diagnóstico⁽¹⁰²⁾.



Figs. 45 y 46. Crecimiento de una lesión melanocítica (melanoma pequeño) feb. 2003-mar. 2004.

El tumor tiene forma de cúpula, que crece hacia la cavidad vítrea. Cuando rompe la membrana de Bruch adquiere forma de champiñón. A veces puede crecer de forma difusa con una altura que es inferior a 5 mm y una extensión amplia de hasta 1/4 de coroides (Figs. 45, 46).

Según su tamaño se clasifican en: **Pequeños** con < 3 mm de altura y < 10 mm de base; **Mediano** con altura entre 3-8 mm y base 11-15 mm; y **grandes** con altura > 8 mm y base > 15 mm. Hay relación entre la mortalidad y el tamaño siendo 12% a los 10 años para los pequeños, del 26% para los medianos y del 49% para los grandes. Por cada 1 mm de aumento en la altura se incrementa un 5% el riesgo de metástasis⁽¹⁰³⁾ (Figs. 47, 48).

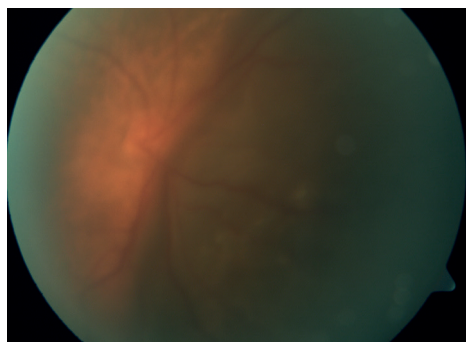


Fig. 47. Melanoma grande nasal.

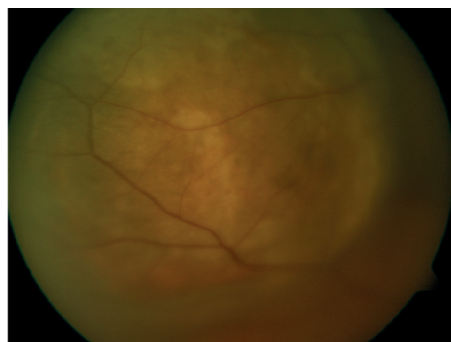


Fig. 48. Melanoma grande temporal.

Diagnóstico

El diagnóstico precoz del melanoma es importante porque aunque en la actualidad el pronóstico y la supervivencia se relacionan con las alteraciones citogenéticas, fun-

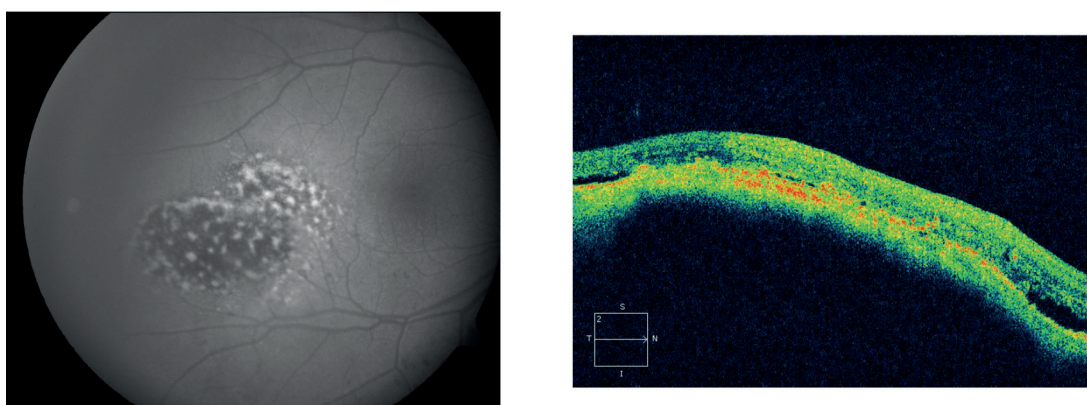
damentalmente la monosomía del cromosoma 3, el tamaño del tumor es también un factor pronóstico. Hasta el momento actual no se ha demostrado que la supervivencia haya mejorado a pesar de que son tratados melanomas más pequeños.

La identificación de factores que sugieren melanoma como el grosor, la presencia de pigmento naranja y LSR, las alteraciones en las capas externas de la retina y la ausencia de drusas y halo pueden ayudar a su identificación⁽¹⁰⁴⁾.

La retinografía en color y filtros aportan pocos datos al ser el melanoma menos reflectivo que el nevus, aunque sí podemos valorar los cambios en su superficie, y el crecimiento de la lesión.

Autofluorescencia: Los melanomas son más HiperAF que los nevus por la presencia de lipofuchina y del LSR, teniendo además una HiperAF intrínseca leve en el 55% de los casos^(105,106) (Fig. 49).

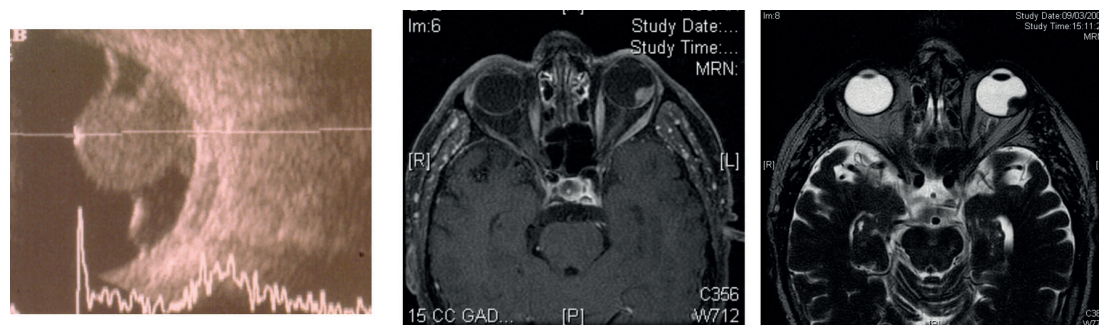
Tomografía de coherencia óptica. La OCT es similar al nevus con sombra óptica y compresión de la coriocalilar, pero la presencia de LSR es mayor con imagen saggy de los fotorreceptores, alteraciones de las capas externas de la retina y presencia de pigmento naranja sobre el EP^(107,108). La altura de la lesión dificulta obtener buenas imágenes (Fig. 50).



Figs. 49 y 50. AF y OCT de melanoma temporal a mácula.

La AFG nos da imágenes no patognomónicas, y en la **ICGA** podemos encontrar patrones de doble circulación que pueden ayudar al diagnóstico⁽¹⁰⁹⁾.

En Ecografía veremos una lesión nodular con reflectividad interna media-baja de amplitud decreciente (ángulo kappa) con estructura interna regular, excavación coroidea y sombra orbitaria. **En la RMN** es hiperintensa en T1 e hipointensa en T2 (Figs. 51-53).



Figs. 51 a 53. Ecografía y RMN de un melanoma en champiñón.

Biopsia: Diagnóstico citogenético: En los últimos años ha aumentado el interés por la evaluación genética de los tumores. Para ello es necesario obtener una muestra de tejido tumoral bien a partir de la enucleación o realizando biopsia previa al tratamiento local. La técnica más aceptada es la biopsia por aspiración con aguja fina (FNAB)⁽¹¹⁰⁾. Augsburg⁽⁸⁵⁾ lo comenzó a realizar en 1981, aunque previamente Char⁽¹¹¹⁾ lo realizaba desde 1976. Damato⁽¹¹²⁾ lo realiza a partir del 2007. Esto ha significado un importante progreso en el conocimiento de la histopatología citogenética y la expresión de genes para predecir el riesgo de metástasis⁽¹¹³⁻¹¹⁷⁾. Gracias a la biopsia podemos conocer un mayor número de factores pronósticos:

- **Características citológicas:** Melanoma de células fusiformes, melanoma de células mixtas y melanoma de células epitelioides. El pronóstico empeora en relación con la mayor presencia de células epitelioides. También empeora si esta aumentado el número de mitosis e infiltración linfocitaria.
- **Características cromosómicas:** Monosomía del cromosoma 3, Isodisomía del cromosoma 3, ganancia 8q, pérdida 1 q y pérdida 6q.
- **Perfil de expresión genética:** Mide simultáneamente la expresión de mRNA de múltiples genes: Clase 1 de bajo riesgo (Solo un 10% tienen monosomía del cromosoma 3) y Clase 2 de alto riesgo que se correlaciona con mayor diámetro basal, citología epitelioides, patrones de matriz extracelular y monosomía 3^(118,119).

El perfil de expresión genética es superior a la monosomía 3 como factor pronóstico y además la técnica esta comercializada: DecisionDx-UM⁽¹²⁰⁾.

La biopsia en el melanoma tiene sus limitaciones: Insuficiente muestra hasta en un 15%, heterogeneidad intratumoral, variabilidad de la técnica y complicaciones. Sin embargo si se ha visto una correlación entre la altura del tumor y los resultados de validez de la muestra: 53% para altura < 3 mm, 68% entre 3-5 mm y 91% para mayor de 5 mm^(121,122).

Bande y col.⁽¹²³⁾ detectan células circulantes del melanoma en sangre en el 50% de los pacientes con melanomas y en ningún paciente con nevus. Esto abre nuevas perspectivas en el diagnóstico precoz del melanoma.

Tratamiento

El tratamiento del melanoma de coroides depende del tamaño, la localización, el estado del ojo contralateral, el estado sistémico y la edad del paciente.

La observación de los pequeños melanomas de < 3 mm detecta crecimiento en el 31% de las lesiones a los 5 años y no está asociada a un aumento de la mortalidad^(31,95,124). En la actualidad se indica tratamiento antes de evidenciar el crecimiento por considerar que disminuye el riesgo de metástasis.

La braquiterapia (I^{125} ; Ru^{106}) está indicada en el tratamiento de los melanomas de tamaño pequeño y fundamentalmente de tamaño mediano⁽¹²⁵⁾. También se puede utilizar para los melanomas grandes, pero el grado de complicaciones asociadas a la radiación puede ser alto. No hay diferencia en la mortalidad entre la enucleación y la braquiterapia. Se logra el control del tumor en el 90% de los casos.

El **haz de protones** aunque inicialmente tiene menos complicaciones retinianas que la braquiterapia el porcentaje de enucleación y la mortalidad es similar. **La termoterapia transpupilar** y **la terapia fotodinámica** no están indicadas como tratamiento aislado. La **enucleación** se realiza en tumores grandes.

A pesar del esfuerzo en el diagnóstico y tratamiento precoz, el pronóstico del melanoma uveal sigue siendo reservado debido a que el melanoma puede dar metástasis precoces que dependen de la genética del tumor y del tamaño^(126,127).

Classification of choroidal melanoma using the American Joint Commission on Cancer Classification (AJCC) edition 7

Melanoma thickness (mm)	Category						
>15	4	4	4	4	4	4	4
12.1-15	3	3	3	3	3	4	4
9.1-12	3	3	3	3	3	3	4
6.1-9	2	2	2	2	3	3	4
3.1-6	1	1	1	2	2	3	4
≤ 3	1	1	1	1	2	2	4
	≤ 3	3.1-6	6.1-9	9.1-12	12.1-15	15.1-18	>18
	Melanoma basal diameter (mm)						

Tabla 1: lasificación por tamaño del melanoma de coroides.

La American Joint Committee on Cancer Classification (AJCC) clasifica los tumores según su diámetro basal y su altura y la extensión a cuerpo ciliar o extraocular. (Tabla 1). Shields^(128,129) revisa la clasificación de AJCC en relación con sus tumores para a ver las características clínicas, metástasis y muerte. Así la estimación del riesgo de metástasis en los T1 es desde el 8% a los 5 años al 25% a los 20 años, de 14% al 40% en los T2; del 31% al 62% en los T3 y del 51% al 69% en los T4. Los factores predictivos de metástasis y predictivos de muerte son para cada uno de los estadios la edad y la extensión local fundamentalmente. No hay evidencia científica de beneficios en el tratamiento del melanoma uveal metastásico⁽¹³⁰⁾.

9.2. MELANOCITOMA DE NERVIÓ ÓPTICO

Es una lesión melanocítica pigmentada localizada a nivel del nervio óptico y formada por la proliferación de células redondas muy pigmentadas. De color marrón oscuro a negro se localiza más frecuentemente en el borde inferior de la papila. Tiene un aspecto muy irregular de bordes plumosos cuando infiltra la capa de fibras ganglionares. La mayoría de las lesiones se extienden a coroides y retina. Son unilaterales y con un riesgo de malignización del 1-2% (Fig. 54).

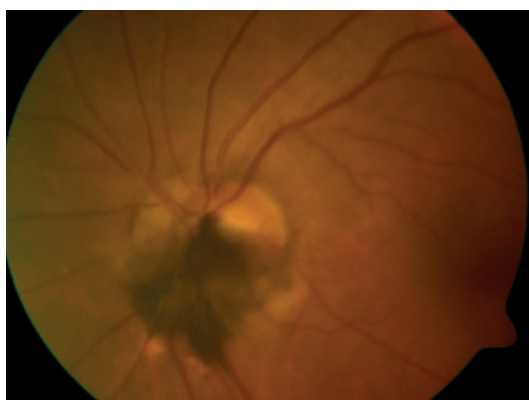


Fig. 54. Melanocitoma de nervio óptico.

En AFG y Verde indocianina se comportan como lesiones hipofluorescentes. En OCT se presentan como lesiones nodulares con reflectividad superficial y sombra acústica. El espesor no suele ser superior de los 3 mm.

9.3. HIPERTROFIA CONGÉNITA DE EPITELIO PIGMENTARIO (HCEP)

Es una lesión redondeada u oval, de color marrón oscuro a negro, plana, de bordes bien definidos y localizada a nivel de EP. Puede presentar con el tiempo lagunas depigmentadas dentro de la lesión y un halo en los bordes. Es asintomática aunque en el CV puede apreciarse un escotoma relativo en jóvenes convirtiéndose en absoluto con el paso de los años. Generalmente tienen localización ecuatorial periférica aunque en menor porcentaje puede aparecer en polo posterior. Es excepcional la presencia de drusas sobre la lesión. La lesión es estable con poco riesgo para el paciente y se ha descrito un agrandamiento en muchos casos muy sutil hasta en el 83% de las lesiones⁽¹³¹⁾. Es una lesión congénita y por ello la edad de diagnóstico es inferior a la del nevus. En la revisión de Shields la edad media es de 43 años. En una revisión realizada por Orduña y col⁽¹³²⁾ la media es de 51 años.

En la histopatología se describe como un aumento en el número, el tamaño, la altura y la pigmentación de las células del EP, con abundantes gránulos de melanina uniformemente pigmentados. La coroides subyacente es normal. La retina está adelgazada con pérdida de los fotorreceptores, por la incapacidad del EP para fagocitar y reponer los segmentos externos.

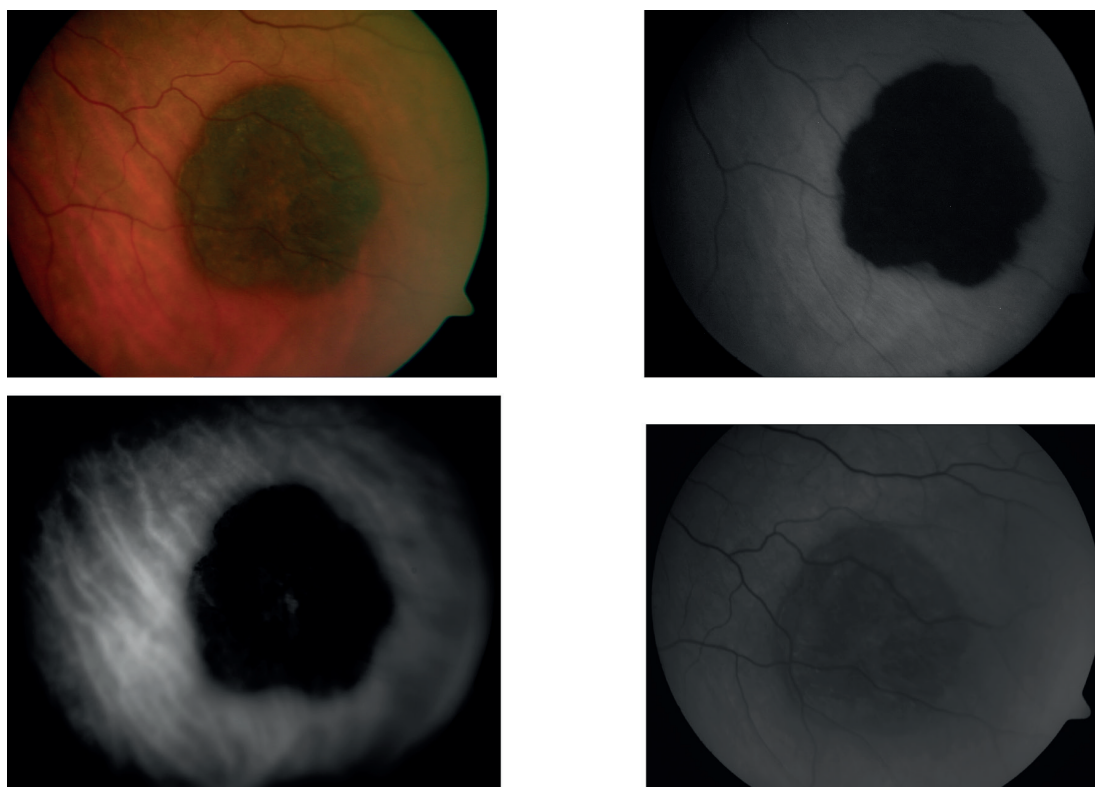
Cuando aparecen varias lesiones adoptan una posición especial denominadas huellas de oso. También se ha descrito la HCEP asociada al S de Garner (Poliposis familiar). En este caso se ha visto que las lesiones son también congénitas, pero son múltiples, la forma que adoptan es diferente a la HCEP aislada, siendo lesiones más pequeñas y de forma pisciforme.

La HCEP es la 3.^a causa de pseudomelanoma, representando un 6% de los diagnósticos erróneos derivados a un centro de referencia. Es frecuente el error diagnóstico con el nevus de coroides, aunque en la actualidad con las nuevas técnicas es más fácil diferenciarlo⁽⁵³⁾.

Las imágenes digitales obtenidas en la HCEP tiene unas características que permiten su diagnóstico sin necesidad de pruebas invasivas. En la retinografía en color los límites son más definidos que en el nevus y el color más oscuro. No hay drusas sobre su superficie. Con filtro rojo se presenta como una lesión hiporeactiva bien delimitada. Con filtro verde la lesión es hiporeactiva a diferencia del nevus que generalmente es isoreactivo. Si realizamos Autofluorescencia la lesión es claramente hipoautofluorescente al no haber lipofuchina lo que le diferencia del nevus de coroides⁽¹³³⁾ (Figs. 55-58).

En la Angiografía fluoresceínica hay un bloqueo completo de la fluorescencia corioidea que contrasta con los vasos retinianos sobre la lesión. Las lagunas y el halo presentan hiperfluorescencia por efecto ventana. En ICGA la lesión es hiporeactiva sin vascularización a diferencia del melanoma.

Con la OCT un aumento de la reflectividad a nivel del EP en el 100% de los casos, con disminución a nivel de las lagunas. Hay una disminución del espesor retiniano con pérdida de la capa de fotorreceptores y presencia en algunos casos de una banda hiporeactiva en el espacio vacío de fotorreceptores^(132,134).



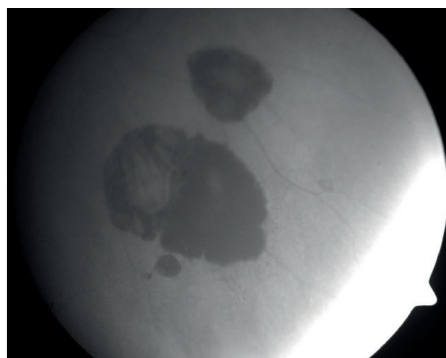
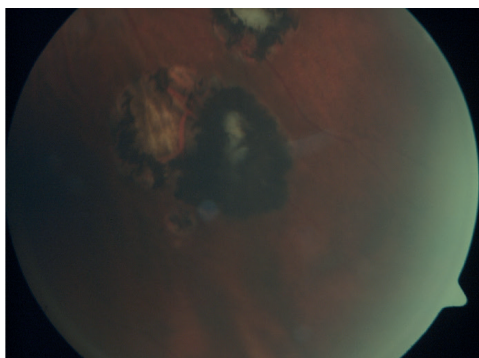
Figs. 55 a 58. Retinografía, autofluorescencia, filtro rojo y filtro verde de una HCEP.

9.4. HIPERTROFIA ADQUIRIDA DE EP

Son lesiones que aparecen en un proceso de envejecimiento o bien asociadas a patología retiniana periférica, patología macular o como un creciento peripapilar. Hay un aumento en el número y tamaño de las células. En la retinografía tiene las mismas características que la HCEP a excepción de los límites.

9.5. HIPERPLASIA REACTIVA DE EP

Es una proliferación reactiva de células del epitelio pigmentario. Aparece en respuesta a inflamaciones, infecciones, traumatismos y degeneración macular. Es de color oscuro, irregular, y generalmente asociado a áreas de atrofia. Lo vemos con frecuencia en la maculopatía miópica de Fuchs y en la toxoplasmosis cicatrizal. Característicamente son lesiones muy hipoAF y se comportan también como Hiporefectivas con filtros (Figs. 59, 60).



Figs. 59 y 60. Hiperplasia reactiva 2.^a a toxoplasmosis cicatrizal Color y AF.

9.6. HEMORRAGIA SUBRETINIANA Y COROIDEA

Puede ser mal diagnosticada como una lesión melanocítica coroidea y es un hallazgo frecuente en las series de pseudomelanomas. Pueden ser periféricas asociadas a coriorretinopatía hemorrágica exudativa, posquirúrgicas en forma de desprendimiento hemorrágico o postraumáticas. A nivel de polo posterior se asocian a miopía, neovascularización coroidea o patología vascular asociada. Se caracterizan por su coloración más roja las retinianas y más marrón las coroideas. En el seguimiento precoz se va a ver la evolución con resolución de la hemorragia. En el caso de ser elevadas la ecografía nos va a descartar la presencia de una tumoración sólida.

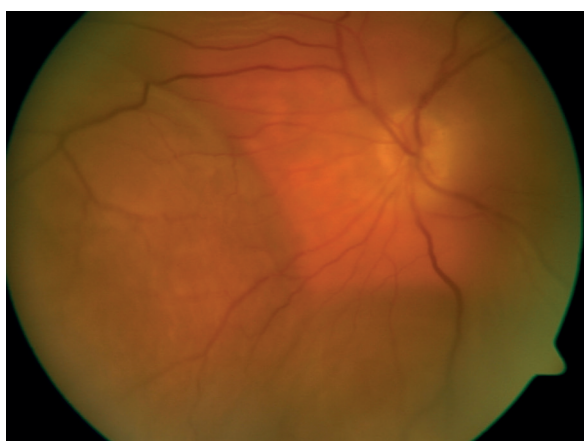


Fig. 61. Hemorragia coroidea en postcirugía de desprendimiento.

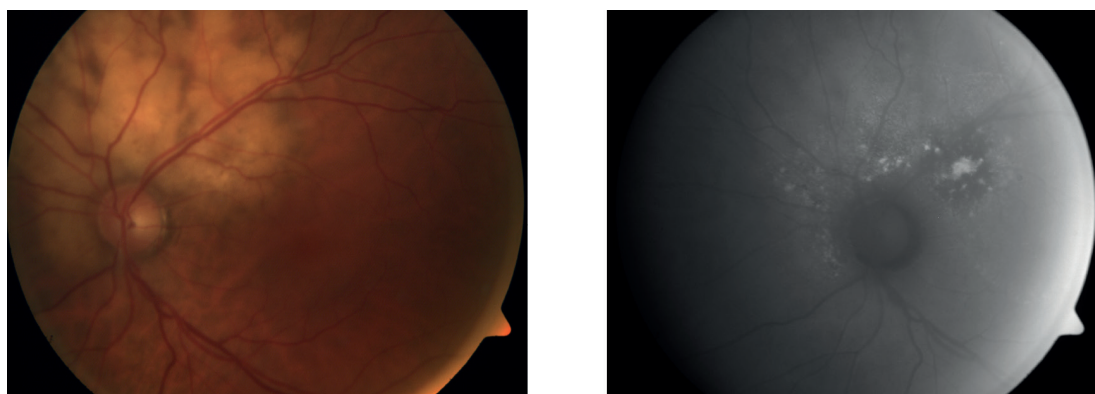
9.7. METÁSTASIS COROIDEAS

Más frecuentes de lo que se refiere normalmente, están asociadas generalmente a enfermedad metastásica aunque en algún caso pueden ser la primera manifestación del tumor: Un 25% no tienen historia de tumor primario⁽¹³⁵⁾. Al tener un color blanco cremoso hay que diferenciarles de las lesiones melanocíticas amelanóticas. El 92% se localizan posteriores a ecuador macular y pueden ser bilaterales.

El tumor primario más frecuente es el cáncer de mama 53% seguido del cáncer de pulmón 20%. Cuando son bilaterales el 70% se asocian a cáncer de mama⁽¹³⁵⁾.

Se presentan como una masa blanco-amarillenta, de elevación variable, mal definida, con LSR y lipofuchina en acúmulos color marrón. A diferencia del hemangioma en la AFG hay una hipofluorescencia inicial con escape progresivo. En la Autofluorescencia se comportan con una hipoautofluorescencia intrínseca con focos hiperautofluorescentes correspondientes al pigmento naranja^(136,137) (Figs. 62, 63).

En OCT vemos la superficie del tumor irregular, LSR, compresión de la coriocapilar con sombra posterior, alteración de las capas externas de la retina e imagen shaggy de los fotorreceptores⁽¹³⁸⁻¹⁴¹⁾.



Figs. 62 y 63. Metástasis de cáncer pulmón. Múltiples gránulos de lipofuchina.

9.8. HEMANGIOMA DE COROIDES

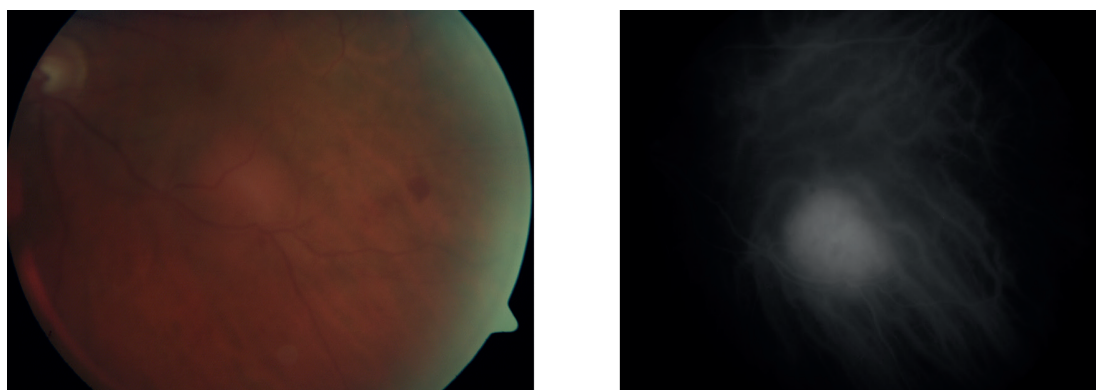
Es una tumoración vascular discretamente elevada, color anaranjado y localizada en polo posterior. Se diagnostica en jóvenes adultos y aunque es inicialmente asintomático con el tiempo produce disminución de AV o metamorfopsia. Tiene un diámetro máximo medio de 6 mm y una altura de 3 mm. Se pueden confundir con lesiones melanocíticas amelanóticas. En un estudio de Shields⁽⁵³⁾ representa la 5.^a causa de pseudomelanomas.

En AFG la lesión presenta una hiperfluorescencia progresiva no patognomónica. La angiografía con verde indocianina es patognomónica con llenado precoz de la lesión y lavado de los espacios vasculares (Figs. 64, 65).

En OCT se presentan con imagen de lesión elevada, lisa, con LSR, imagen saggy de fotoreceptores y no comprime coriocalilar^(139,140).

En ECO A presenta una reflectividad alta con solidez acústica interna en ECO B. En RMN la lesión aparece hiperintensa en T1 e isointensa en T2 lo que le diferencia del melanoma coroideo.

En la AF se presenta con una AF intrínseca variada, 58% IsoAF y 42% HipoAF lo que le diferencia del nevus amelanótico que es HiperAF. En la superficie del tumor presenta HiperAF por pigmento naranja y LSR e HipoAF por Atrofia y metaplasia del EP⁽¹⁴²⁾.



Figs. 64 y 65. Retinografía color y angiografía con verde indocianina de un hemangioma coroides.

II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

El nevus de coroides es el tumor intraocular más frecuente, presentándose hasta en un 6,5% de la población.

Los nevus de coroides fueron descritos por Fuchs en 1882, y en 1905 Schweinitz y Shunway proponen que podían ser el origen de los melanomas. Yanoff en 1967⁽¹⁴³⁾ identifica células névicas en la periferia del melanoma. Ganley y Comstock⁽¹⁴⁴⁾ en una muestra clínica y poblacional estiman que uno de cada 4800 nevus pueden evolucionar a melanoma. Singh⁽²¹⁾ en una revisión sistemática de la literatura concluye que 1/8845 pueden tener transformación maligna, asumiendo que todos los melanomas se desarrollan a partir de lesiones diagnosticadas inicialmente como nevus.

A pesar de su naturaleza benigna y la escasa posibilidad de producir pérdida de agudeza visual, su importancia radica en la dificultad que puede existir a la hora de diferenciarlo de un melanoma de pequeño tamaño. El nevus sigue siendo la 1ª causa de pseudomelanoma. Esto puede suponer un retraso en el tratamiento de un tumor maligno con potencial de metástasis, o bien tratar una lesión benigna con riesgo de complicaciones visuales graves asociadas al tratamiento.

Se han descrito factores predictivos de riesgo de crecimiento que nos pueden hacer sospechar el futuro desarrollo de un melanoma. Esto implica no solo realizar seguimientos más cortos, sino que en algunos casos implica el tratamiento precoz para evitar el crecimiento y malignización, con el consiguiente riesgo de metástasis.

Las técnicas de diagnóstico por imagen de fondo de ojo nos permiten el diagnóstico, tipificación, evolución y determinación del riesgo potencial maligno de estas lesiones al ayudarnos a definir los factores de riesgo de las lesiones melanocíticas coroideas

benignas o nevus de coroides. Además son una herramienta útil para realizar estudios demográficos y descriptivos de las lesiones.

Considerando la posibilidad de transformación de un nevus de coroides en melanoma, y conociendo el alto riesgo metastásico de este último, resulta de máximo interés conocer el NIVEL DE EFICACIA de las distintas pruebas exploratorias del nevus COMO HERRAMIENTA DIAGNOSTICA Y PREDICTIVA de su posible transformación maligna.

No hay en el momento actual publicaciones en España ni en Europa de estudios poblacionales ni retrospectivos de nevus coroideos con estas características. Esta tesis presenta un estudio con una muestra grande y un tiempo de seguimiento importante para poder valorar los objetivos que se han planteado.

HIPOTESIS: Las técnicas actuales de diagnóstico por imagen son eficaces en el diagnóstico del nevus de coroides y en la valoración del riesgo de malignización.

III. OBJETIVOS

III. OBJETIVOS

1. OBJETIVO PRINCIPAL:

- Evaluar las técnicas de imagen de fondo de ojo en el diagnóstico y seguimiento de las lesiones melanocíticas coroideas y determinar sus niveles de eficacia en la valoración de los factores de riesgo y transformación en melanoma maligno.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Estudio demográfico de la población afecta.
- Estudio de la patología ocular, localización y características de las lesiones melanocíticas.
- Estudiar los cambios de la lesión durante el seguimiento.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

IV.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

1.1. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Realizamos un estudio observacional, retrospectivo y no comparativo de un total de 497 lesiones melanocíticas coroideas correspondientes a 470 ojos en 457 pacientes diagnosticados entre Noviembre de 1997 y Diciembre del 2015 en nuestro centro. (Hospital Universitario Fundación Alcorcón).

El estudio contó con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Fundación Alcorcón. En los casos que se han realizados pruebas invasivas con contraste se han obtenido los correspondientes consentimientos informados.

Se incluyen todos los pacientes independientemente de la edad, que presentan una lesión melanocítica coroidea durante la exploración de fondo de ojo con dilatación de pupila.

Se estudia de forma independiente cada paciente para determinar las características demográficas. Dentro de los pacientes se incluye de forma independiente cada uno de los ojos afectados y cada una de las lesiones para la descripción de las características morfológicas y los factores de riesgo de cada lesión.

1.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyen todos los pacientes que durante la realización de fondo de ojo con oftalmoscopia indirecta presentan una lesión melanocítica coroidea benigna:

- Nevus coroideo
- Lesiones melanocíticas de riesgo

1.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

No se han considerado dentro del estudio todas aquellas lesiones que presentan:

- Imposibilidad de realizar la prueba por opacidad de medios, dificultad para obtener las imágenes por su localización periférica, o falta de colaboración.
- Diagnóstico inicial de melanoma de coroides: Estudio diagnóstico y derivación a centro de referencia para su tratamiento.
- Lesiones en las que no hemos podido valorar los límites ni la superficie por escaso valor de las imágenes.

1.4. PROTOCOLO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Diagnostico inicial:

Para cada lesión se realiza:

- Retinografía en color (RC) y con filtro rojo (FR) y filtro verde (FV).
- Autofluorescencia a partir del 2010 (AF)
- Tomografía de coherencia óptica a partir del 2005 (OCT)
- Angiografía fluoresceínica si fuera necesario (AFG)
- Angiografía con Verde Indocianina si fuera necesario. (ICGA)
- Ecografía si la lesión presenta algún grado de elevación

Cada una de las lesiones fue valorada por 2 oftalmólogos expertos en retina.

Seguimiento:

Se repiten las técnicas de imagen anteriores en cada revisión, excepto AFG ICGA y ECO que se repetirán de nuevo si existen cambios en la evolución de la lesión.

1.5. PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO

A partir del diagnóstico inicial se pauta la revisión al mes, 3 meses, 6 meses y anuales. En cada una de las revisiones se realizan las pruebas de imagen. Las lesiones melanocíticas con factores de riesgo son revisadas en los primeros años cada 3 ó 6 meses.

1.6. POBLACION DE ESTUDIO



Fig. 66. Pirámide de población de Madrid y Alcorcón 2006-2013.

Se han valorado las pirámides de población de la comunidad de Madrid y de nuestra área de referencia en el momento central del estudio. Comparamos 2006 con 2013 y vemos un mayor aumento de población en los 60-70 años y ensanchamiento superior de la pirámide (Fig. 66).

Inicialmente en el estudio se incluyeron los pacientes del Área 8 sur-oeste de la Comunidad de Madrid distribuidas en 3 distritos sanitarios: Móstoles, Alcorcón y Navalcarnero. El año 2013 se trasfiere un 35% de la población asignada al HUFA al Hospital Rey Juan Carlos (HRJC). A partir del 2013 se redistribuye la sanidad de Madrid con un área única.

1.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el cálculo de la prevalencia de lesiones se ha considerado como población expuesta el total de pacientes que han acudido por primera vez a la consulta de oftalmología en el periodo de estudio y el total de paciente que han acudido por primera vez a la consulta de retina.

Para describir los resultados las variables con información categórica se presentan usando su frecuencia y el porcentaje. Las variables cuantitativas se presentan mediante media y desviación estándar o mediana, rango intercuartil y rango, según la distribución de los datos.

Para analizar la concordancia entre los hallazgos de las técnicas estudiadas se calcula el coeficiente de concordancia Kappa para variables cualitativas y el test de asimetría de Mc Nemar. Para cuantificar la concordancia en el caso de variables cuantitativas se estima el coeficiente de correlación intraclase (CCI).

Los índices Kappa y CCI se acompañan del intervalo de confianza del 95%. Pueden oscilar entre el valor 0 en una situación de ausencia de concordancia entre mediciones y el valor 1 en una situación de concordancia perfecta. Además se usaron para facilitar su interpretación las siguientes escalas cualitativas (Tabla 2):

Valor de k (CCI)	Fuerza de la concordancia
< 0,20	Pobre
0,21 – 0,40	Débil
0,41 – 0,60	Moderada
0,61 – 0,80	Buena
>0,8	Muy buena

Tabla 2: Escalas cualitativas

En el análisis univariante para estudiar la asociación entre **variables cualitativas** se utilizan los test chi-cuadrado y el test exacto de Fisher. Para estudiar diferencias en la distribución de **variables cuantitativas** en dos muestras independientes se utiliza el test t Student o el test U Mann Whitney según la distribución de los datos.

En la serie de sujetos con seguimiento de la lesión se estudian los factores de riesgo de crecimiento. Como medida de efecto se estima el riesgo relativo mediante regresión de Poisson modificada. El cambio en el crecimiento evaluado mediante las medidas de superficie, diámetro máximo y técnicas de sustracción se analiza con el test t Student de medidas repetidas.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 19.0 y STATA 13. Todos los test se consideran bilaterales y como significativos aquellos p-valores menores de 0,05.

1.8. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realiza una búsqueda en la literatura científica en las bases de datos Internacionales PubMed-Medline, EMBASE, Cochrane Library plus y WOS así como en las bases de datos nacionales IME, Dialnet, IBECS, MEDES y Teseo lo que mostró un total de 345 referencias bibliográficas relacionadas con las lesiones melanocíticas coroideas, bajo la siguiente estrategia de búsqueda: Choroidal nevus. Los idiomas de los artículos que se revisaron fueron castellano, inglés y francés.

Se emplea el programa informático Mendeley para la gestión, organización, sistematización e integración de las referencias bibliográficas. Las referencias que conforman el apartado bibliografía han sido citadas según el estilo Vancouver.

IV. 2. VARIABLES A EVALUAR

2.1. VARIABLE PRINCIPAL: TÉCNICAS DE IMAGEN

A. Eficacia de las técnicas estudiadas: Retinografía color y con filtro rojo y verde, Autofluorescencia y OCT para determinar

- Límites de la lesión.
- Presencia de drusas.
- Pigmento naranja.
- LSR.
- Alteraciones del EP.

Se utilizan criterios de calidad (cualitativos) y se confirman entre dos observadores.

Criterios de calidad	No visible	Pobre	Moderada	Buena
	0	1	2	3

Tabla 3: Criterios de calidad

B. Crecimiento de la lesión valorada

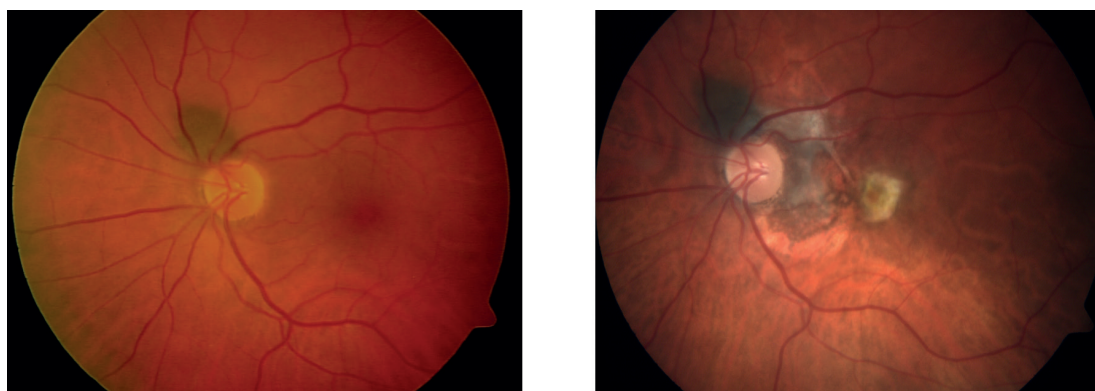
- Superficie y diámetro máximo en la 1.^a y última visita.
- Estudio simultaneo de las imágenes de fondo de ojo.
- Superposición de imágenes: Método de sustracción (Fig. 67).



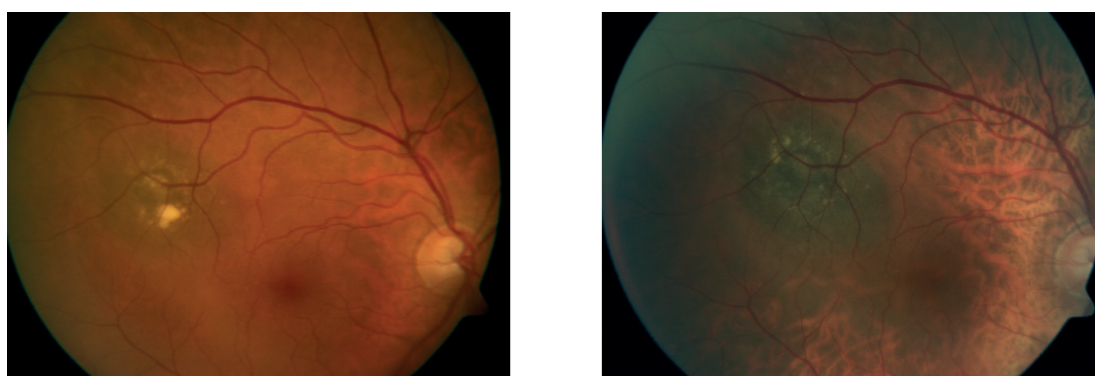
Fig. 67. Técnica de sustracción realizada con Visupac.

C. Alteraciones en la superficie del nevus y estudio de los factores de riesgo de crecimiento

- Drusas maculares: Ausencia/presencia.
- Tamaño de las drusas : Según la Clasificación WAMGS^(145,146) (The Wisconsin Age-related Maculopathy Grading System) C₀ 63 μ m C₁ 125 μ m C₂ 250 μ m.
- Presencia de pigmento naranja.
- Presencia de halo névico.
- Presencia de alteraciones de EP: Atrofia, metaplasia, hiperplasia.
- Presencia de LSR.
- Presencia de MNVS.



Figs. 68 y 69. Nevus Yuxtapapilar y membrana en el borde 2000-2014.

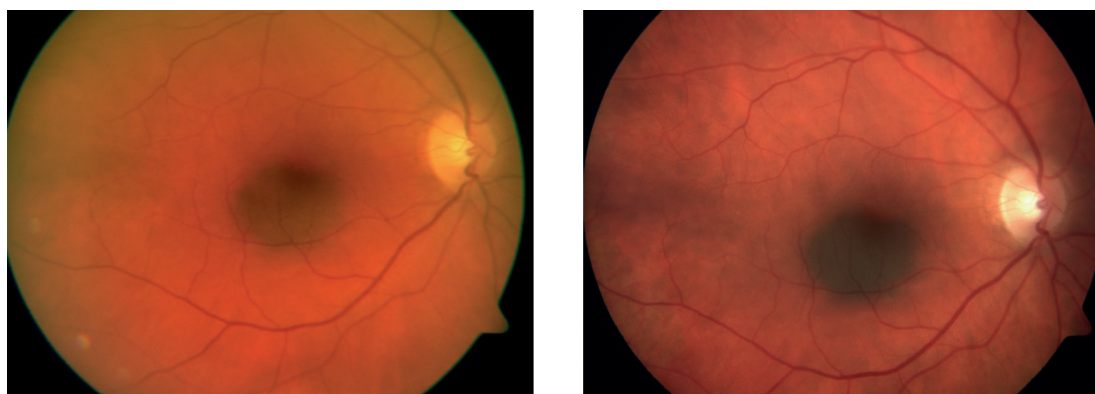


Figs. 70 y 71. Aumento de la pigmentación, del tamaño y cambios en la superficie 2002-2011.

D. Color de la lesión: Se establecen 2 categorías

- Grupo 1: Pigmentados, Mixtos, Amelanóticos.
- Grupo 2 : Amelanóticos, Mixto, Gris, Marrón Verdoso.

La variabilidad en el color viene dada por las diferencias halladas incluso dentro de cada lesión dependiendo de la opacidad de medios, tiempo de seguimiento, cirugías posteriores, intensidad de la luz de flash e incluso dilatación de la pupila (Figs. 72, 73).



Figs. 72 y 73. Aumento de la pigmentación y del tamaño del nevus 2004-2014.

E. Forma de la lesión

- Redondo.
- Ovalado.
- Irregular.

F. Tamaño de la lesión

Se establecen 4 grupos en relación con la medida del diámetro máximo (DMx).

TAMAÑO	Pequeños	Medianos	Grandes	Gigantes
	< 2 mm	>= 2mm - <5 mm	>=5mm -<10 mm	>= 10 mm

Tabla 4: Clasificación por tamaño

Se establecen además 2 grupos adicionales de tamaños:

- Menores de 5 mm y mayores de 5 mm (Medidas del Collaborative Ocular Melanoma Study –COMS).
- Menores de 6 mm y mayores de 6 mm (Revisión sistemática de la literatura Singh 2005).

G. Localización de la lesión

- Nivel I (Fig. 74):
 - Ecuatorial.
 - Macular polo posterior (incluyendo arcadas).
 - Yuxtapapilar.
- Nivel II Cuando describimos en la Historia clínica la lesión la localizamos en relación a la mácula central, arcadas vasculares y papila, siendo el resto ecuatorial. Por ello realizamos también una clasificación mas descriptiva de la localización:

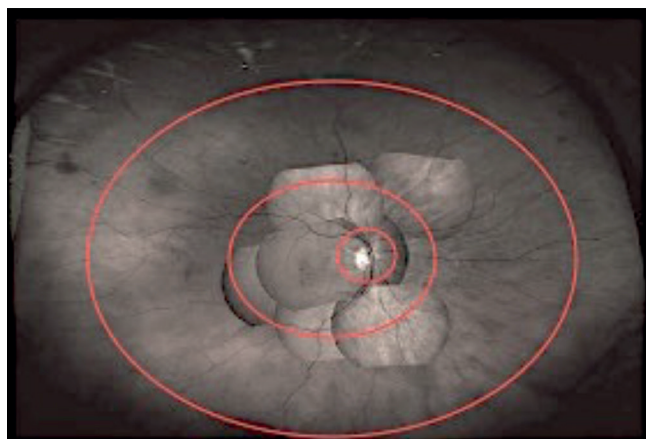


Fig. 74. Nivel 1 de localización.

- Arcada temporal superior, Arcada temporal inferior.
 - Macular.
 - Yuxtapapilar.
 - Nasal, Superior, Temporal, Inferior.
- Nivel III: Incluye todas las lesiones que se encuentran a menos de 3 mm de nervio óptico y que se consideran factor de riesgo de crecimiento.

Con los datos obtenidos vamos a poder hacer una valoración del tamaño y de las características de la lesión en el momento del diagnóstico, los factores de riesgo de crecimiento identificado con las diversas técnicas y los cambios en el tamaño, altura y características de la superficie encontrados en la última exploración.

H. Definición de los factores de riesgo de crecimiento

- Altura de la lesión $> 2\text{mm}$.
- Presencia de LSR sobre la lesión o en los bordes.
- Síntomas oculares.
- Presencia de pigmento naranja.
- Localización a $< 3\text{ mm}$ de papila.
- Presencia de sombra coroidea en el estudio ecográfico.
- Ausencia de halo névico.
- Ausencia de drusas sobre la lesión.

2.2 VARIABLES SECUNDARIAS

1. Factores demográficos

- Edad del paciente en el momento del diagnóstico.
- Grupos de edad: <40; 40 a 50; 50 a 60; 60 a 70; 70 a 80 y >80.
Se añade un grupo de edad más delimitado: Grupo de edad >50; 50 a 70; > 70.
- Distribución por sexo.
- Seguimiento medio.
- Incidencia de éxitos conocidos en el grupo estudiado.
- Incidencia de patología sistémica:
 - Diabetes mellitus
 - Hipertensión arterial
 - Antecedente de patología tumoral y localización
- Motivo principal de consulta.

2. Factores oculares

- Lateralidad de la lesión: OD, OI ó AO.
- La refracción ocular: Emetropía, hipermetropía y miopía en el momento del diagnóstico.
- La presencia de patología ocular asociada:
 - DMAE.
 - Glaucoma.
 - Patología vascular.
 - Pérdida visual asociada al nevus.

IV. 3. TÉCNICAS DE ESTUDIO DIAGNÓSTICO

3.1. RETINOGRAFÍA

Las tomas de imágenes de fondo de ojo se realizan con una cámara que incluye un sistema óptico telecéntrico (Zeiss FF 450 IR plus) y sistema de archivo y análisis digital Visupac 451 (versión 4.4.4) (Carl Zeiss Jena GmbH, Ophthalmic Instrument Division, Jena) con sistemas de medición incorporado, y sistema operativo Windows 2000 profesional (Microsoft Corporation Inc) (Fig. 75).

Para la toma de fotografías a color se utiliza una videocámara de color de alta resolución de 3CCD: AVT ZK-S (Características técnicas: Anchura pixel = 0,0054; resolución = 2588 x 1958), y para las fotografías en blanco y negro se utilizó la cámara de alta resolución Kodak Megaplug 1.6 (Características técnicas: Anchura pixel= 0,0049; resolución= 1280 x 1024), empleada con diferentes filtros (verde o libre de rojos, rojo y autofluorescencia). Las imágenes son obtenidas sin manipulación electrónica.



Fig. 75. Cámara de fondo Zeiss FF 450+ IR plus, incluida videocámara de color 3CCD: AVT ZK-S, y cámara en blanco y negro Kodak Megaplug 1.

Todas las imágenes fotográficas de fondo de ojo han sido tomadas bajo midriasis farmacológica, empleando habitualmente 3 aplicaciones de colirio de tropicamida (Colircusi tropicamida, Alcon Cusi).

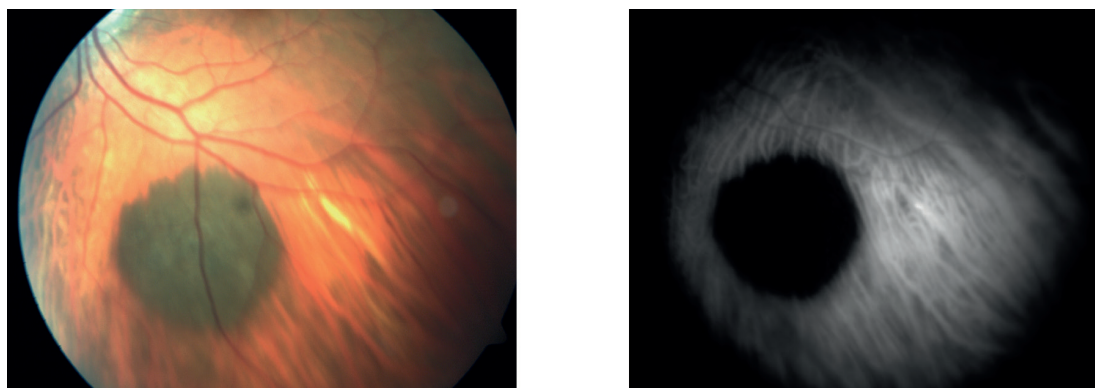
Retinografía color y filtro rojo

Se realizan fotografías a color con la videocámara de alta resolución 3CCD: AVT ZK-S incorporada en el retinógrafo midriático, centrándonos en la lesión melanocítica. Con esta técnica vamos a obtener imágenes de la localización y características de la lesión.

La fotografía monocromática con filtro rojo se realiza con la cámara de alta resolución Kodak Megaplug 1.6 que permite penetrar hasta la coroides con ello resaltar estructuras retinianas y coroideas más profundas. Proporciona imágenes retinianas de bajo contraste, con la vascularización retiniana desdibujada, en la que se resaltan las alteraciones pigmentadas.

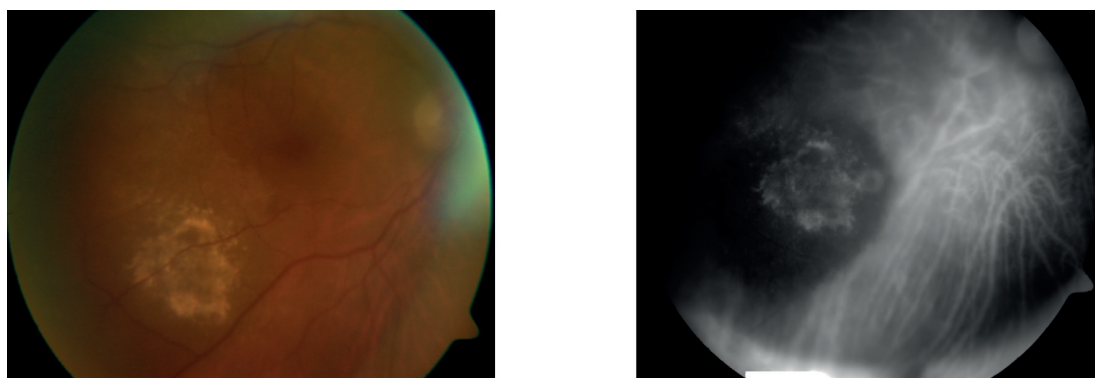
Con ambas técnicas se analizan:

- ❖ **Valoración de los límites** : 0: como no visible, 1: pobremente visible, 2: moderadamente visible y 3: claramente visible.



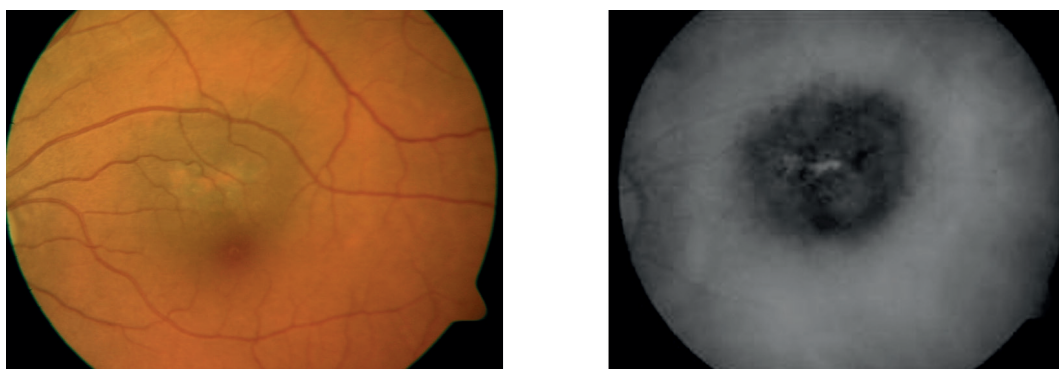
Figs. 76 y 77. Retinografía en color y con filtro en una lesión bien definida.

- ❖ **Valoración de la visibilidad de las drusas**: 0: como no visible, 1: pobremente visible, 2: moderadamente visible y 3: claramente visible; Medidas del tamaño de drusas considerando como referencia el tamaño mayor.
- ❖ **Valoración de la presencia de alteraciones de EP** : 0: como no visible, 1: pobremente visible, 2: moderadamente visible y 3: claramente visible.



Figs. 78 y 79. Metaplasia de EP con color y filtro rojo.

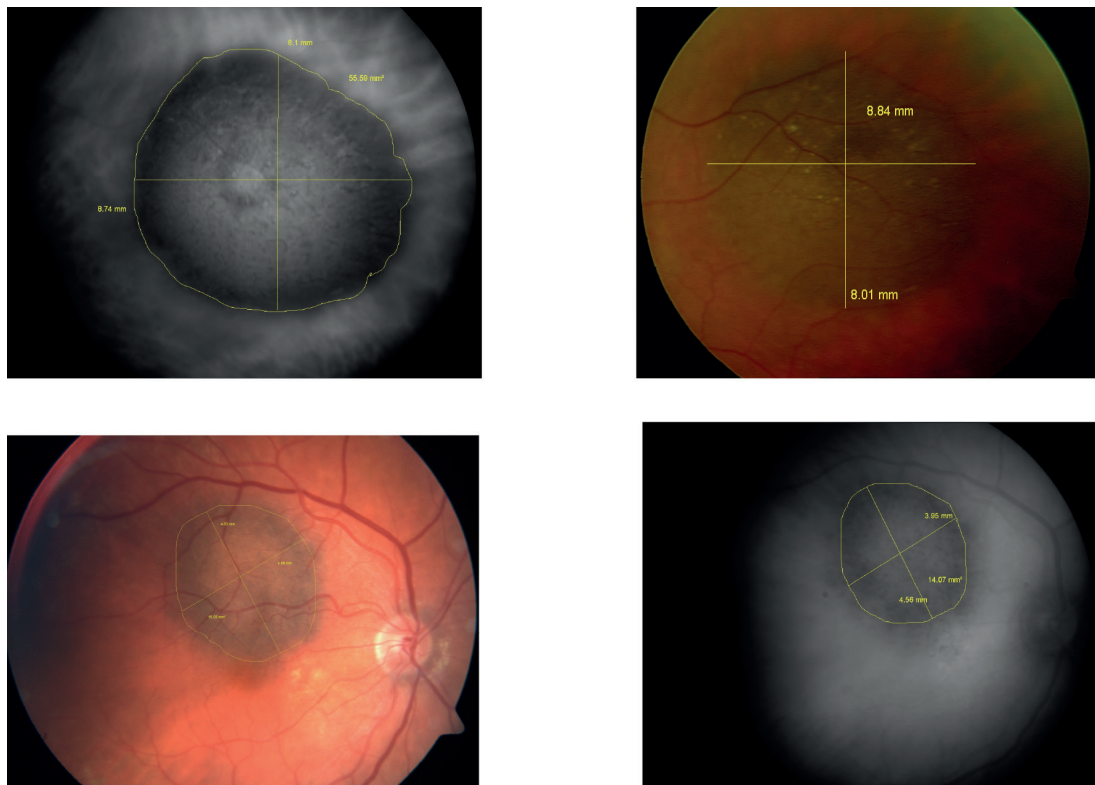
- ❖ **Valoración de la presencia de LSR:** 0: como no visible, 1: pobremente visible, 2: moderadamente visible y 3: claramente visible.
- ❖ **Valoración de la presencia de Pigmento naranja:** 0: como no visible, 1: pobremente visible, 2: moderadamente visible y 3: claramente visible.



Figs. 80 y 81. Pigmento naranja en color y en filtro rojo.

- ❖ Con la retinografías de color y filtro rojo se realiza la medición del área de la lesión en la primera visita y en la última revisión realizada. También se mide el diámetro máximo (Utilizado para la clasificación por tamaños) y el diámetro mínimo en color y con filtro rojo (Figs. 82-85).
Se analizan las medidas de área de la lesión (mm^2), diámetros máximo y mínimo (mm) bajo la técnica planimétrica, sobre una fotografía a color. Se utiliza un sistema de medición lineal (para diámetros) y medición de área mediante trazado continuo con el sistema de archivo y análisis digital Visupac 451 (versión

4.4.4) incorporados en el equipo Zeiss FF 450 IR plus, el cual ha demostrado ser un instrumento con baja variabilidad en su medida⁽¹⁴⁷⁾.

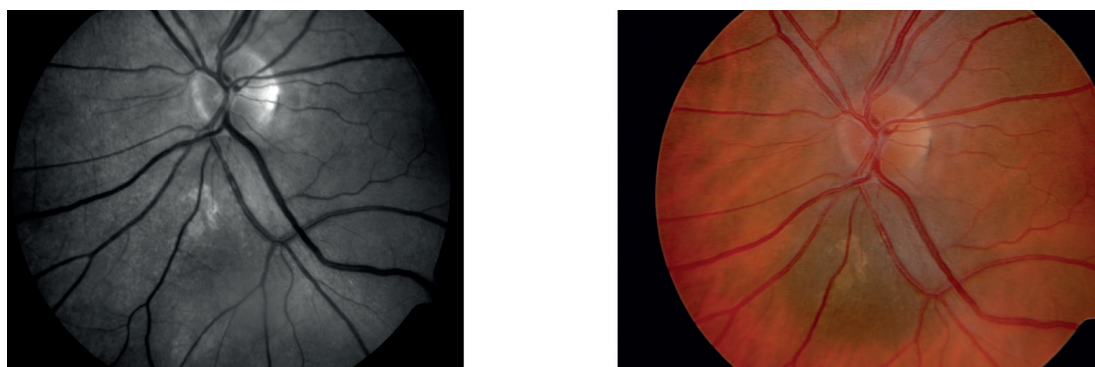


Figs. 82 a 85. Medición planimétrica con el programa de análisis Visupac 451 (versión 4.4.4).

➤ Retinografía con filtro verde

Para retinografía monocromática con filtro verde se utilizó la cámara de alta resolución Kodak Megaplug 1.6 (luz anerita o libre de rojos) que trabaja con longitudes de onda media (540-570 nm) y penetra las estructuras oculares hasta el epitelio pigmentario retiniano. Con el filtro verde se valora:

- ❖ **Característica de la lesión:** No visible (Isorefectivo): Hiporefectivo e hiperefectivo.
- ❖ **Alteraciones visibles de EP:** 0: como no visible, 1: pobremente visible, 2: moderadamente visible y 3: claramente visible.
- ❖ **Presencia de drusas:** 0: como no visible, 1: pobremente visible, 2: moderadamente visible y 3: claramente visible.

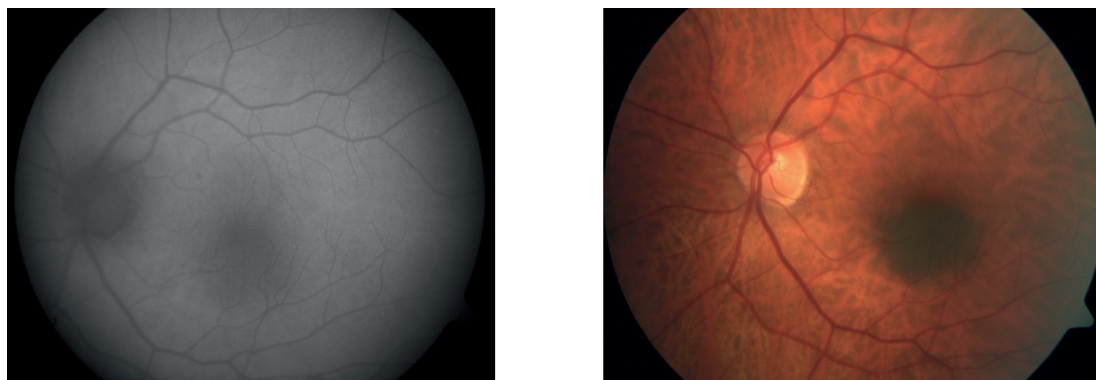


Figs. 86 y 87. Filtro verde y color en nevus yuxtapapilar.

3.2. AUTOFLUORESCENCIA

Se realiza Autofluorescencia de fondo de ojo con filtros especiales (filtro excitador de 580 nm y filtro barrera de 695 nm) usando una cámara Zeiss (Carl Zeiss Meditec Inc., Jena, Germany) y el sistema de archivo y análisis digital Visupac 451 (versión 4.4.4) Con la AF se realiza:

- ❖ **Valoración de los límites:** 0: como no visible, 1: pobremente visible, 2: moderadamente visible y 3: claramente visible.
- ❖ **Valoración de la visibilidad de las drusas:** 0: como no visible, 1: pobremente visible, 2: moderadamente visible y 3: claramente visible.
- ❖ **Valoración de la presencia de alteraciones de EP:** 0: como no visible, 1: pobremente visible, 2: moderadamente visible y 3: claramente visible.
- ❖ **Valoración de la presencia de LSR:** 0: como no visible, 1: pobremente visible, 2: moderadamente visible y 3: claramente visible.
- ❖ **Valoración de la presencia de pigmento naranja:** 0: como no visible, 1: pobremente visible, 2: moderadamente visible y 3: claramente visible.
- ❖ También se ha valorado la **Autofluorescencia intrínseca** de la lesión que se clasifica como IsoAF cuando no se distingue de la fluorescencia que le rodea, Hipo AF cuando es menor y HiperAF cuando es mayor que la fluorescencia que le rodea.

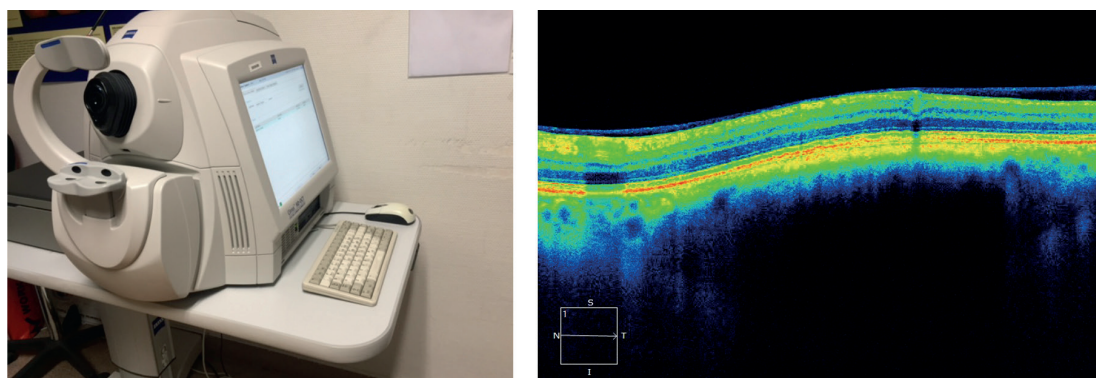


Figs. 88 y 89. Autofluorescencia intrínseca de nevus macular.

3.3. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)

El análisis tomográfico fue realizado con OCT de Dominio Tiempo (TD-OCT) con Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublín, CA, USA. Software version 4.0.7) y OCT de Dominio Espectral (SD-OCT) con Cirrus HD-OCT 4000 (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA. software version 5.0.0).

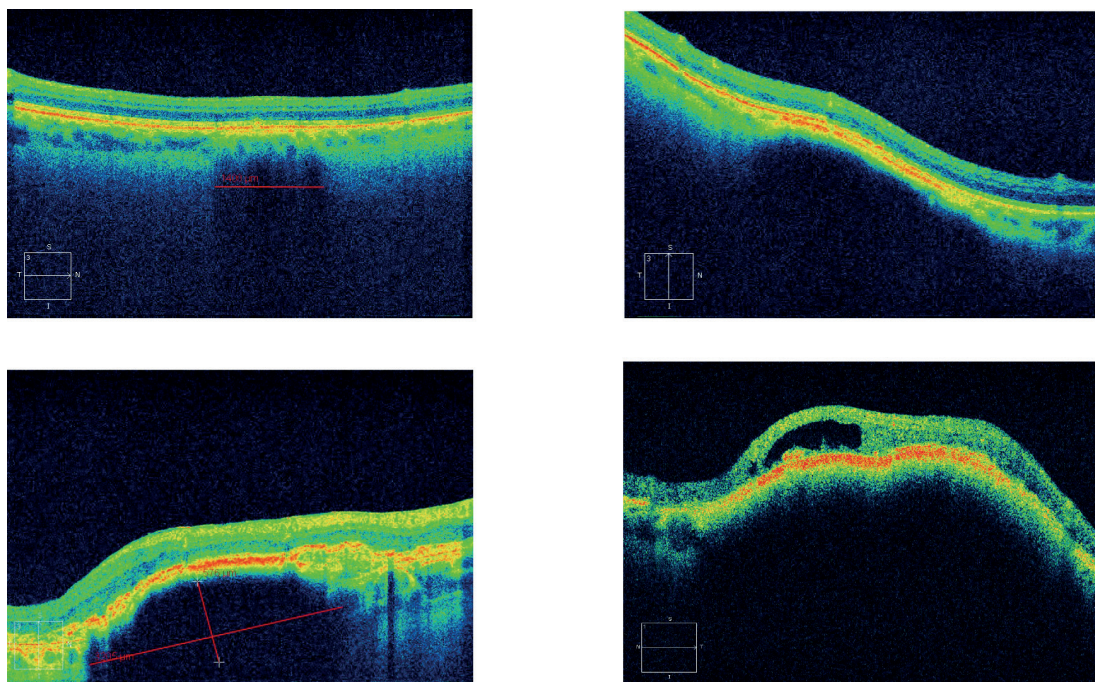
Todas las OCT fueron realizadas bajo midriasis farmacológica, por un solo operador. Se ha realizado con EDI en aquellos paciente que la localización lo permitía. Se ha valorado:



Figs. 90 y 91. Cirrus 400. Imagen en OCT de nevus coroideo.

- ❖ **La altura de la lesión** Como E0 No elevación; E1 elevación leve < 0,5 mm; E2 elevación inferior a 1mm y E3 elevación superior a 1 mm.

- ❖ Se valora la presencia de LSR, Drusas y cambios a nivel de EP.



Figs. 92 a 95. Clasificación de la altura del nevus en OCT.

3.4. ANGIOGRAFÍA FLUORESCÉINICA (AFG)

La angiografía se realiza con una cámara que incluye un sistema óptico telecéntrico (Zeiss FF 450 IR plus) y sistema de archivo y análisis digital Visupac 451 (versión 4.4.4) (Carl Zeiss Jena GmbH, Ophthalmic Instrument Division, Jena).

Se ha realizado solo en aquellos casos que precisaban de mayor información para su diagnóstico o bien por presentar otra patología asociada. Al ser una prueba invasiva se ha obtenido el correspondiente consentimiento informado.

En la información de la AFG se ha valorado:

- ❖ **Fluorescencia intrínseca:** Hipofluorescencia, isofluorescencia e Hiperfluorescencia del nevus.

- ❖ **Hallazgos angiográficos** en relación con las alteraciones en la superficie del nevus : Imagen pinpoint, drusas, metaplasia, edema macular y vascularización subretiniana (Fig. 96).

Los cambios presentes en la angiografía se han correlacionado con los definidos en resto de las pruebas.



Fig. 96. Imagen angiográfica en Pinpoint por alteraciones crónicas asociada a LSR.

3.5. ANGIOGRAFÍA CON VERDE INDOCIANINA (ICGA)

Se utiliza el equipo Zeiss FF 450 IR plus y sistema de archivo y análisis digital Visupac 451 (versión 4.4.4) (Carl Zeiss Jena GmbH, Ophthalmic Instrument Division, Jena) con la cámara de alta resolución Kodak Megaplug 1.6.

Se realiza exclusivamente para aquellos casos en los que se precise una mayor información. Al ser una técnica invasiva se solicita el correspondiente consentimiento informado.

Se valora la presencia de NVC oculta y la presencia de circulación intrínseca dentro de la lesión (Fig. 97).

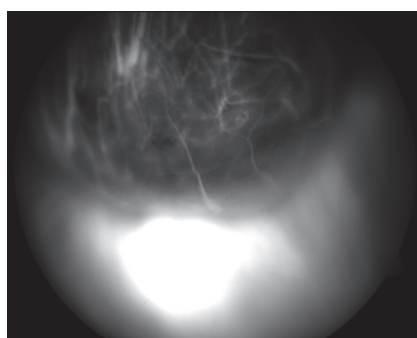
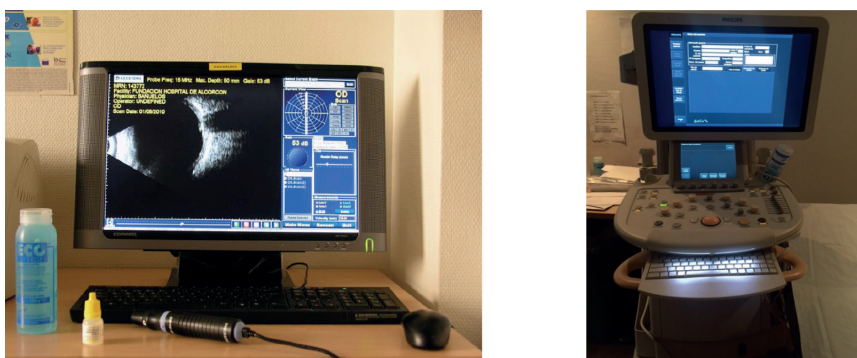


Fig. 97. ICGA en melanoma de coroides.

3.6. ECOGRAFÍA OCULAR (ECO B)

El estudio ultrasónico de forma dinámica del nervio óptico se realizó con un ecógrafo oftálmico Accutome B-scan plus (Malvern, PA 19355. USA) y el Ecógrafo Philips iU22 con sondas lineales de alta frecuencia de 12 y 17 mHz.



Figs. 98 y 99. Equipos de ecografía.

Se realiza ecografía B en aquellas lesiones que manifiestan una elevación valorable en la exploración fundoscópica. Se considera una elevación superior a 2 mm factor de riesgo.

3.7. REFRACTOMETRÍA

Se realiza refractometría a los pacientes dentro del protocolo de la unidad de oftalmología la primera vez que acuden a la consulta. El valor obtenido se registra en la historia clínica. Este valor es independiente del que podría tener previamente a la cirugía de catarata. Los datos se han ajustado siendo hipermetrope o miope para $>1D$. El astigmatismo aislado <2 se considera emétrope.



Fig. 100. Refractómetro de Topcon KR-8800.

V. RESULTADOS

V. RESULTADOS

V.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

1.1. PREVALENCIA

Hemos recogido el número total de todos los pacientes nuevos que han sido vistos en oftalmología y los que se han sido revisados en consulta de Retina al menos una vez desde 1998 hasta Diciembre del 2015. Estos datos se han obtenidos anualmente. La prevalencia media de lesiones melanocíticas coroideas con criterios de inclusión para esta muestra es de 0.39% de todos los pacientes vistos en oftalmología y de 2,36 % para los pacientes vistos en consulta de retina (Tabla 5).

Año primer contacto	Pacientes N consulta OFT	N pacientes consulta retina	N casos	Pacientes en consulta de retina	Pacientes en consulta general
1998	10.188	1417	38	2,68%	0,37%
1999	13.882	1613	36	2,23%	0,26%
2000	9.592	1313	51	3,88%	0,53%
2001	8.421	1055	36	3,41%	0,43%
2002	8.735	1289	30	2,33%	0,34%
2003	7.952	967	39	4,03%	0,49%
2004	6.310	1209	32	2,65%	0,51%
2005	5.579	1010	38	3,76%	0,68%
2006	6.538	967	31	3,21%	0,47%
2007	8.021	875	17	1,94%	0,21%
2008	7.779	837	13	1,55%	0,17%
2009	7.568	1058	15	1,42%	0,20%
2010	7.013	1223	13	1,06%	0,19%
2011	7.404	1053	23	2,18%	0,31%
2012	5.714	1702	9	0,53%	0,16%
2013	5.158	1473	16	1,09%	0,31%
2014	5.036	1511	35	2,32%	0,69%
2015	4.625	1717	20	1,16%	0,43%
	125.327	20.872	492	2,36%	0,39%

Tabla 5: Prevalencia

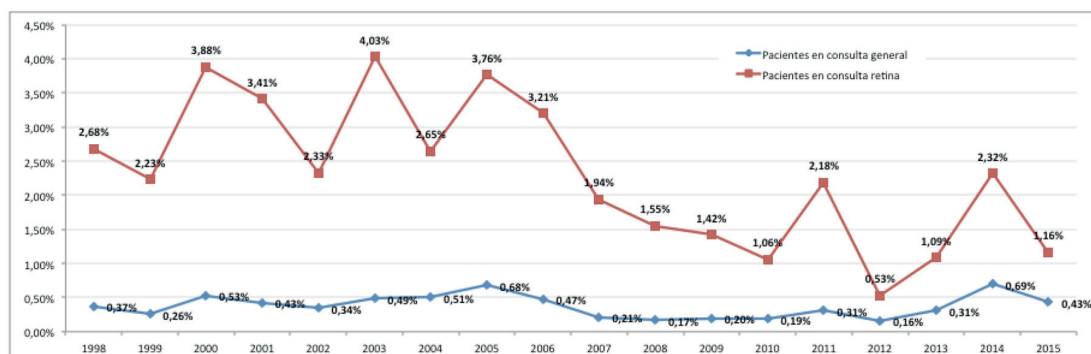


Gráfico 1. Prevalencia anual.

En gráfico 1 vemos la variabilidad en la prevalencia anual de los nevus coroideos incluidos en este estudio.

1.2. EDAD Y SEXO

La edad media es de $61,9 \pm 15,1$ años (Rango de 6,25-92,14). Por grupos de edad entre 60-70 años tenemos un 34,8% y una menor frecuencia en <40 años, 9,2%, y en >80 años donde la frecuencia es de 9,4% (Tabla 6).

Todos nuestros pacientes son blancos de raza caucásica. Con respecto al sexo la distribución es ligeramente superior en mujeres.

Edad	Media \pm Desviación	61,9 \pm 15,1
	Mediana (Rango intercuartílico)	64,3 (55,3 - 71,5)
	Rango	6,25 - 92,14
Rangos de edad	<40	42 (9,2%)
	40 a 50	39 (8,5%)
	50 a 60	89 (19,5%)
	60 a 70	159 (34,8%)
	70 a 80	85 (18,6%)
	>80	43 (9,4%)
Sexo	Hombre	203 (44,4%)
	Mujer	254 (55,6%)

Tabla 6: Distribución por edad y sexo

Como podemos ver en la Tabla 7 no existe diferencia estadísticamente significativa en la edad media al diagnóstico con respecto al sexo.

		Total	Hombre	Mujer	p-valor
Edad	Media \pm Desviación	61,9 \pm 15,1	62 \pm 15	61,8 \pm 15,2	0,85
	Mediana (Rango intercuartilico)	64,3 (55,3 - 71,5)	64,9 (55,8 - 70,7)	64,2 (54,4 - 71,8)	
	Rango	6,3 - 92,1	16,8 - 92	6,3 - 92,1	

Tabla 7: Relación edad media/sexo

En el gráfico 2 vemos que la edad más frecuente al diagnóstico está entre los 60-70 años y más de un 50% entre los 50-70 años.

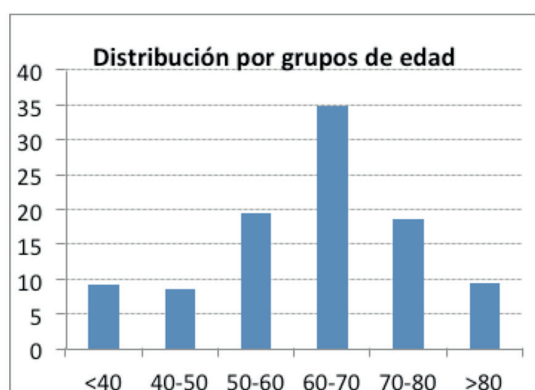


Gráfico 2. Distribución grupos de edad.

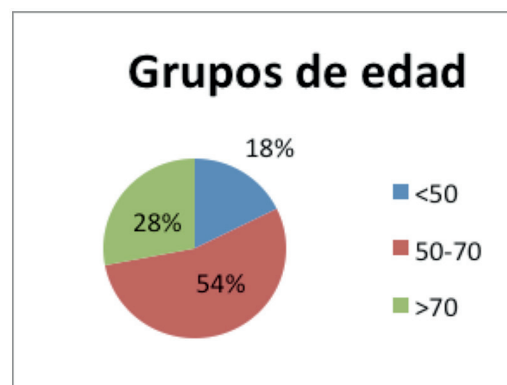


Gráfico 3. Grupos de edad.

En la tabla 8 estudiamos la relación entre el sexo y grupos de edad y vemos que en >70 años la frecuencia en mujeres es ligeramente superior no siendo estadísticamente significativo.

		Total	<50	50-70	>70	p-valor
		n=457	n=81	n=248	n=128	
Sexo	Hombre	203 (44,4%)	36 (44,4%)	112 (45,2%)	55 (43%)	0,921
	Mujer	254 (55,6%)	45 (55,6%)	136 (54,8%)	73 (57%)	

Tabla 8: Distribución sexo y grupos de edad

1.3. SEGUIMIENTO

No tenemos seguimiento en 57 pacientes que solo han tenido una primera visita. El seguimiento medio para los pacientes que han seguido revisiones ha sido de $82,6 \pm 60,8$ meses, rango 0,2-213,2.

Seguimiento MESES	N sin seguimiento	57
	Media \pm Desviación	$82,6 \pm 60,8$
	Mediana (Rango intercuartilico)	80,7 (24,8 - 128,7)
	Rango	0,2 - 213,2

Tabla 9: Seguimiento en meses

Si estudiamos el seguimiento en años vemos que un 47,3% tienen un seguimiento superior a 6 años y un 25% más de 10 años.

Seguimiento años	N sin seguimiento	57
	Media \pm Desviación	$6,8 \pm 5$
	Mediana(Rango intercuartilico)	6,6 (2 - 10,6)
	Rango	0,01 - 17,51
Seguimiento rango	No seguimiento	57 (12,5%)
	<1 año	49 (10,7%)
	1-3 años	78 (17,1%)
	3-6 años	57 (12,5%)
	6-10 años	101 (22,1%)
	>10 años	115 (25,2%)
Situación actual	En seguimiento actual	313 (68,5%)
	Perdidos	92 (20,1%)
	Fallecidos	52 (11,4%)

Tabla 10: Seguimiento en años

A la hora de completar el estudio un 20% de los pacientes han perdido el seguimiento. Un 11% de los pacientes han fallecido y un 68,5% del total han realizado el seguimiento acudiendo a sus citas programadas (Tabla 10).

La tabla 11 relaciona seguimiento con grupos de edad y podemos ver que el mayor índice de seguimiento está entre los 50-70 años y las pérdidas de seguimiento y fallecidos en > 70 años. Si contabilizamos solo los pacientes que no han fallecido tenemos un índice de fidelidad alto (77%) sobre todo en el grupo de edad de 50-70 donde llega al 85%. Hay pérdida mayor de seguimiento en > 70 años. Estos datos llegan a ser estadísticamente significativos.

		Total	<50	50-70	>70	p-valor
		n=457	n=81	n=248	n=128	
Situación actual	En seguimiento	313 (68,5%)	61 (75,3%)	200 (80,6%)	52 (40,6%)	<0.001
	Fallecido	52 (11,4%)	1 (1,2%)	14 (5,6%)	37 (28,9%)	
	Perdido	92 (20,1%)	19 (23,5%)	34 (13,7%)	39 (30,5%)	
Fidelización	% sujetos en seguimiento/vivos	77%	76%	85%	57%	

Tabla 11: Seguimiento por grupos de edad

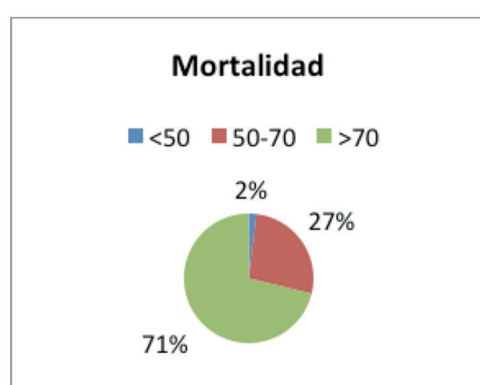


Gráfico 4.

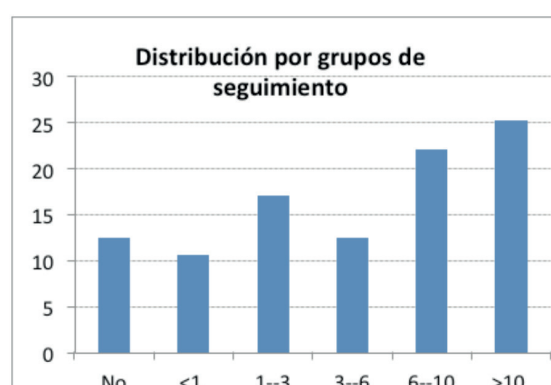


Gráfico 5.

En la Gráfico 4 vemos la distribución de mortalidad por grupos de edad y en el gráfico 5 el seguimiento en años

Comparamos el seguimiento con el sexo y vemos que es ligeramente superior en mujeres. Si miramos la frecuencia de sujetos fallecidos es ligeramente superior en varones aunque estas diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas (Tabla 12).

	Hombre	Mujer	p-valor
En seguimiento	133 (65,5%)	180 (70,9%)	0,122
Fallecido	30 (14,8%)	22 (8,7%)	
Perdido	40 (19,7%)	52 (20,5%)	

Tabla 12: Seguimiento en relación al sexo

1.4 MOTIVO DE CONSULTA

Las causas más frecuentes de motivo de consulta han sido por revisión de FO (37,4%) y disminución de AV (34,1%). Solo un 3,1 % (14 pacientes) han sido diagnosticados previamente de lesión melanocítica en FO (Tabla 13).

Motivo de consulta	FO	171 (37.4%)
	Disminución AV	156 (34.1%)
	Síntomas	116 (25.4%)
	Nevus en FO	14 (3.1%)

Tabla 13: Motivo de consulta

Cuando hacemos el estudio del motivo de consulta con respecto al sexo vemos que cuando el motivo de consulta es el fondo de ojo la distribución es muy similar. Sin embargo la pérdida AV es motivo de consulta superior en los varones (39,9%) y los síntomas visuales en las mujeres (30,3%), siendo esta asociación estadísticamente significativa (Tabla 14).

		FO	Disminución AV	Síntomas	Nevus en FO	p-valor
Sexo	Hombre	80 (39,4%)	81 (39,9%)	39 (19,2%)	3 (1,5%)	0,006
	Mujer	91 (35,8%)	75 (29,5%)	77 (30,3%)	11 (4,3%)	

Tabla 14: Motivo de consulta en relación al sexo

Si relacionamos el motivo de consulta con los grupos de edad es más frecuente la exploración de fondo de ojo en el grupo de 50-70 años, mientras que en el grupo de mayores de 70 años es más frecuente el motivo de consulta por disminución de AV y menos por síntomas, no siendo esta asociación estadísticamente significativa (Tabla 15).

		Total	<50	50-70	>70	p-valor
		n=457	n=81	n=248	n=128	
Motivo consulta	FO	171 (37,4%)	26 (32,1%)	101 (40,7%)	44 (34,4%)	0,072
	Disminución AV	156 (34,1%)	31 (38,3%)	70 (28,2%)	55 (43%)	
	Síntomas	116 (25,4%)	20 (24,7%)	71 (28,6%)	25 (19,5%)	
	Nevus en FO	14 (3,1%)	4 (4,9%)	6 (2,4%)	4 (3,1%)	

Tabla 15: Motivo de consulta por grupos de edad

1.5. PATOLOGÍA SISTÉMICA ASOCIADA

En el grupo de pacientes estudiados un 33% presentaban DM, 58,2% HTA y 19,3% antecedentes de patología tumoral (Tabla 16).

Patología sistémica	DM	HTA	APCA
	152 (33,3%)	266 (58,2%)	88 (19,3%)

Tabla 16: Frecuencia de patología sistémica

Cuando comparamos el motivo de la consulta con la presencia de patología sistémica vemos que de los pacientes que vienen a fondo de ojo una mayoría presentan DM o HTA, siendo esto significativo. También es estadísticamente significativa la mayor frecuencia de hipertensos en todos los grupos (Tabla 17).

		FO	Disminución AV	Síntomas	Nevus en FO	p-valor
DM	No	65 (38%)	138 (88,5%)	90 (77,6%)	12 (85,7%)	<0.001
	Sí	106 (62%)	18 (11,5%)	26 (22,4%)	2 (14,3%)	
HTA	No	46 (26,9%)	81 (51,9%)	57 (49,1%)	7 (50%)	<0.001
	Sí	125 (73,1%)	75 (48,1%)	59 (50,9%)	7 (50%)	

Tabla 17

Cuando relacionamos las diferentes patologías sistémicas con el sexo no hallamos diferencias significativas (Tabla 18).

	Total	Hombre	Mujer	p-valor
DM	152 (33,3%)	75 (36,9%)	77 (30,3%)	0,135
HTA	266 (58,2%)	120 (59,1%)	146 (57,5%)	0,725
AP CA	88 (19,3%)	44 (21,7%)	44 (17,3%)	0,283

Tabla 18: Patología sistémica en relación al sexo

Si comparamos la patología sistémica por grupos de edad es estadísticamente significativo que los menores de 50 años tienen menor incidencia de patología sistémica asociada. La mayoría de los pacientes mayores de 70 años (76,6%) tiene HTA (Tabla 19).

	Total	<50	50-70	>70	p-valor
	n=457	n=81	n=248	n=128	
DM	152 (33,3%)	10 (12,3%)	100 (40,3%)	42 (32,8%)	<0,001
HTA	266 (58,2%)	13 (16%)	155 (62,5%)	98 (76,6%)	<0,001
AP Ca	88 (19,3%)	5 (6,2%)	52 (21%)	31 (24,2%)	0,003

Tabla 19: Patología sistémica por grupos de edad

Cuando miramos la frecuencia de tumores extraoculares, por localización vemos que los más frecuentes son los de piel, hematológicos y de próstata seguidos de mama colon y digestivo. Un 8% de pacientes presentan melanoma en cualquier localización incluido ocular (Tabla 20).

		n = 88	n = 457
Localización CA	Basocelular	10 (11,4%)	10 (2,2%)
	Hematológico	10 (11,4%)	10 (2,2%)
	Próstata	10 (11,4%)	10 (2,2%)
	Mama	9 (10,2%)	9 (2%)
	Colon	8 (9,1%)	8 (1,8%)
	Digestivo	8 (9,1%)	8 (1,8%)
	Melanoma	7 (8%)	7 (1,5%)
	Otros	6 (6,8%)	6 (1,3%)
	Pulmón	6 (6,8%)	6 (1,3%)
	Urológico	5 (5,7%)	5 (1,1%)
	Ginecológico	4 (4,5%)	4 (0,9%)
	Cerebral	3 (3,4%)	3 (0,7%)
	Tiroides	2 (2,3%)	2 (0,4%)

Tabla 20: Localización de los tumores.

V.2. CARACTERÍSTICAS OCULARES

2.1. LATERALIDAD Y NÚMERO DE NEVUS POR OJO

De los 497 lesiones estudiadas el 50,7 % se localizan en el OD y el 49,3 en el OI lo que demuestra que no hay preferencia en la lateralidad de la lesión. Tampoco existen diferencias si comparamos la lateralidad de la lesión por sujeto en función del sexo (Tabla 21).

		N=497			
Ojo afectado	OD	252 (50,7%)			
	OI	245 (49,3%)			
		N=457	Hombre	Mujer	p-valor
Paciente con lesión	AMBOS	13 (2,8%)	7 (3,4%)	6 (2,4%)	0,778
	OD	226 (49,5%)	99 (48,8%)	127 (50%)	
	OI	218 (47,7%)	97 (47,8%)	121 (47,6%)	

Tabla 21: Lateralidad con respecto al sexo

Si estudiamos en ojo afectado en relación con grupos de edad podemos ver una mayor afectación de OI en menores de 50 y una mayor afectación de OD en mayores de 70 no siendo esta relación estadísticamente significativa. Ningún paciente menor de 50 años presenta lesiones en AO (Tabla 22).

		Total	<50	50-70	>70	p-valor
		n=457	n=81	n=248	n=128	
Lateralidad	AMBOS	13 (2,8%)		11 (4,4%)	2 (1,6%)	0,147
	OD	226 (49,5%)	37 (45,7%)	121 (48,8%)	68 (53,1%)	
	OI	218 (47,7%)	44 (54,3%)	116 (46,8%)	58 (45,3%)	

Tabla 22: Lateralidad con respecto a la edad

Un 6.5% de pacientes tienen más de un nevus por ojo (Tabla 23).

N.º de nevus por paciente	1	2	3	>4
	427(93,4%)	28 (6,1%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)

Tabla 23: Número de nevus por ojo

2.2. GRADUACIÓN

El mayor número de pacientes son emétrope (53,4%). La distribución es similar por sexo, ligeramente superior la emetropía en hombres y la miopía en mujeres. Estas diferencias no son estadísticamente significativas (Tabla 24).

		Total 457	Hombre	Mujer	p-valor
Graduación	Emétrope	244 (53,4%)	115 (56,7%)	129 (50,8%)	0,459
	Hipermétrope	138 (30,2%)	57 (28,1%)	81 (31,9%)	
	Miope	75 (16,4%)	31 (15,3%)	44 (17,3%)	

Tabla 24: Relación entre la refracción y el sexo

Si revisamos la graduación la frecuencia de emétopes es mayor en menores de 50 años. Esta relación es estadísticamente significativa (Tabla 25).

		Total	<50	50-70	>70	p-valor
		n=457	n=81	n=248	n=128	
Graduación	Emétrope	244 (53,4%)	53 (65,4%)	124 (50%)	67 (52,3%)	0,022
	Hipermétrope	138 (30,2%)	12 (14,8%)	83 (33,5%)	43 (33,6%)	
	Miope	75 (16,4%)	16 (19,8%)	41 (16,5%)	18 (14,1%)	

Tabla 25: Relación entre el estado refractivo y los grupos de edad al diagnóstico

2.3. PATOLOGÍA OCULAR ASOCIADA

La patología ocular más frecuente es la DMAE, seguida del glaucoma y por último la patología vascular. Un porcentaje bajo de paciente tienen afectada la AV por el nevus. Si relacionamos estos valores con el sexo no encontramos asociación estadísticamente significativa (Tabla 26).

	DMAE	Glaucoma	Patología vascular	Pérdida AV por nevus
Total	58 (12.7%)	24 (5.3%)	19 (4.2%)	11 (2.4%)
Hombre	21 (10.3%)	12 (5.9%)	9 (4.4%)	4 (2%)
Mujer	37 (14.6%)	12 (4.7%)	10 (3.9%)	7 (2.8%)
p-valor	0,178	0,572	0,792	0,586

Tabla 26: Relación entre patología ocular y sexo

Si relacionamos patología ocular con grupos de edad encontramos que los >70 años presentan más patología ocular con asociación estadísticamente significativa. No hay relación entre la edad y la pérdida de AV asociada al nevus (Tabla 27).

	Total	<50	50-70	>70	p-valor
	n=457	n=81	n=248	n=128	
DMAE	58 (12,7%)	1 (1,2%)	26 (10,5%)	31 (24,2%)	< 0,001
Glaucoma	24 (5,3%)	2 (2,5%)	9 (3,6%)	13 (10,2%)	0,013
Patol. Vascular	19 (4,2%)	1 (1,2%)	9 (3,6%)	9 (7%)	0,102
Dism. AV por nevus	11 (2,4%)	2 (2,5%)	7 (2,8%)	2 (1,6%)	0,844

Tabla 27: Relación entre patología ocular y grupos de edad

V.3. CARACTERÍSTICAS DE LAS LESIONES MELANOCÍTICAS

3.1. LOCALIZACIÓN

En la tabla 28 vemos la distribución de la localización respecto al nivel I. El 64% de los nevus se localizan en polo posterior.

Localización	E	177 (35,6%)
	MPP	265 (53,3%)
	YP	55 (11,1%)

Tabla 28: Distribución de la localización de los nevus

En el nivel II de localización en nuestra serie la mayoría de las lesiones se localizan en área macular, en arcada inferior y en ecuatorial inferior (Tabla 29).

Localización nivel 2	ATI	91 (18,3%)
	ATS	66 (13,3%)
	ECI	76 (15,3%)
	ECN	20 (4%)
	ECS	49 (9,9%)
	ECT	32 (6,4%)
	M	102 (20,5%)
	MT	6 (1,2%)
	YPI	21 (4,2%)
	YPN	10 (2%)
	YPS	19 (3,8%)
	YPT	5 (1%)

Tabla 29: Localización más descriptiva

Si lo agrupamos y lo clasificamos en cuatro cuadrantes centrado en mácula, el mayor número de lesiones se localizan en el área macular e inferior (Gráfico 6).

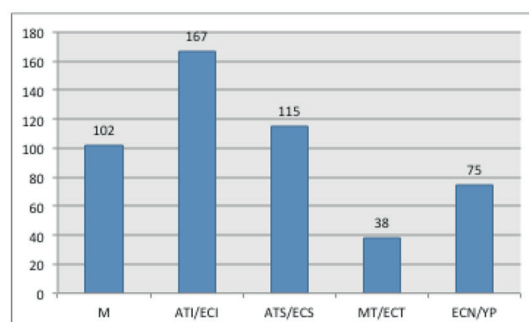


Gráfico 6.

Determinamos también el número de lesiones que se localizan dentro de los 3 mm del margen papilar. Un total de 121 lesiones se encuentran dentro de este área (24,3%) con distribución similar en todos los grupos de edad (Tabla 30).

	Total	<50	50-70	>70	p-valor
	n=497	n=86	n=275	n=136	
YP < 3mm	121 (24,3%)	25 (29,1%)	62 (22,5%)	34 (25%)	0,459

Tabla 30: Distribución por grupos de edad de las lesiones < 3 mm de papila

Comparamos la localización de la lesión con la lateralidad vemos que la distribución es similar AO, con un discreto aumento de las lesiones yuxtapapilares en OI en relación con el OD (Tabla 31):

		E	MPP	YP	p-valor
OD	n=252	93 (36,9%)	135 (53,6%)	24 (9,5%)	0,511
OI	n=245	84 (34,3%)	130 (53,1%)	31 (12,7%)	

Tabla 31: Localización y lateralidad.

Si comparamos la localización por grupos de edad al diagnóstico encontramos una relación estadísticamente significativa. En menores de 50 años son menos frecuentes las lesiones ecuatoriales y más frecuentes las maculares (Tabla 32).

	Total	<50	50-70	>70	p-valor
	n=497	n=86	n=275	n=136	
E	177 (35,6%)	19 (22,1%)	111 (40,4%)	47 (34,6%)	0,024
MPP	265 (53,3%)	57 (66,3%)	138 (50,2%)	70 (51,5%)	
YP	55 (11,1%)	10 (11,6%)	26 (9,5%)	19 (14%)	

Tabla 32: Localización por grupos de edad.

3.2. COLOR

Definimos una primera clasificación de los colores en amelanóticos, mixtos y pigmentados, siendo los últimos el 96,6% de todos los nevus estudiados (Tabla 33).

Color	Amelanóticos	8 (1,6%)
	Mixtos	9 (1,8%)
	Pigmentados	480 (96,6%)

Tabla 33: Distribución de frecuencia por color

Hacemos una segunda clasificación del color de los nevus, basado en la tonalidad más dominante, y así encontramos que la mayoría de los nevus están en la tonalidad verdosa, gris verdosa, marrón verdosa (Gráfico 7).

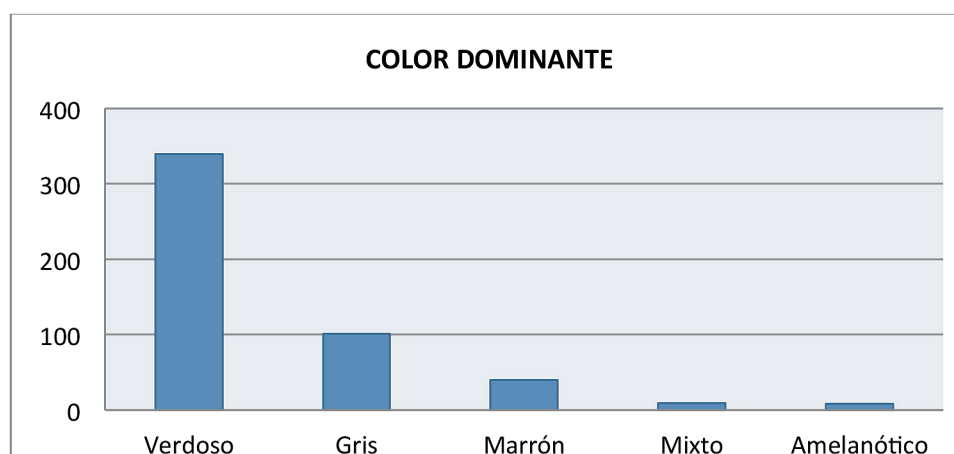


Gráfico 7. Frecuencia de los colores dominantes.

Estudiamos si la localización tiene alguna relación con el color y encontramos que el mayor número de nevos verdosos están en mácula y los marrones en ecuador siendo esta asociación estadísticamente significativa (Tabla 34).

	Amelanóticos	Gris	Marrón	Mixto	Verdoso	p-valor
E	1 (12,5%)	39 (38,6%)	24 (60%)	2 (22,2%)	111 (32,7%)	0,018
MPP	6 (75%)	52 (51,5%)	11 (27,5%)	5 (55,6%)	191 (56,3%)	
YP	1 (12,5%)	10 (9,9%)	5 (12,5%)	2 (22,2%)	37 (10,9%)	

Tabla 34: Distribución de color dominante y localización

Si comparamos el color con grupos de edad (Tabla 35), no encontramos asociación. Si al relacionarlo con color dominante con mas verdosos en jóvenes y mas grises en >70 (Tabla 36).

	Total	<50	50-70	>70	p-valor
	n=497	n=86	n=275	n=136	
Amelanótico	8 (1,6%)	2 (2,3%)	4 (1,5%)	2 (1,5%)	0,942
Mixto	9 (1,8%)	1 (1,2%)	5 (1,8%)	3 (2,2%)	
Pigmentado	480 (96,6%)	83 (96,5%)	266 (96,7%)	131 (96,3%)	

Tabla 35: Distribución de color por grupos de edad

		Total	<50	50-70	>70	p-valor
		n=497	n=86	n=275	n=136	
Color	Amelanótico	8 (1,6%)	2 (2,3%)	4 (1,5%)	2 (1,5%)	0,788
	Gris	101 (20,3%)	14 (16,3%)	54 (19,6%)	33 (24,3%)	
	Marrón	40 (8%)	5 (5,8%)	22 (8%)	13 (9,6%)	
	Mixto	9 (1,8%)	1 (1,2%)	5 (1,8%)	3 (2,2%)	
	Verdoso	339 (68,2%)	64 (74,4%)	190 (69,1%)	85 (62,5%)	

Tabla 36: Distribución de color dominante y edad

3.3. FORMA

Se han clasificado los nevus por su forma como redondos, ovalados e irregulares. El mayor número de nevus en nuestro estudio son redondos (Tabla 37).

Forma	Irregular	77 (15,5%)
	Ovalado	159 (32%)
	Redondo	261 (52,5%)

Tabla 37: Forma de las lesiones

Cuando comparamos la forma del nevus con la localización, encontramos mayor frecuencia de nevus ovalados ecuatoriales (39%), y de nevus redondos en área macular (56,6%). El porcentaje más alto de nevus irregulares se localizan a nivel yuxtapapilar. Esta asociación es estadísticamente significativa (Tabla 38).

	E	MPP	YP	p-valor
	n=177	n=265	n=55	
Irregular	21 (11,9%)	43 (16,2%)	13 (23,6%)	0,027
Ovalado	70 (39,5%)	72 (27,2%)	17 (30,9%)	
Redondo	86 (48,6%)	150 (56,6%)	25 (45,5%)	

Tabla 38: Relación de la forma con la localización

No encontramos asociación estadísticamente significativa entre grupos de edad al diagnóstico y la forma de la lesión, pero vemos que los redondos son más frecuentes en >70 años, los ovalados en 50-70 y los irregulares en <50 (Tabla 39).

	Total	<50	50-70	>70	p-valor
	n=497	n=86	n=275	n=136	
Irregular	77 (15,5%)	20 (23,3%)	41 (14,9%)	16 (11,8%)	0,101
Ovalado	159 (32%)	25 (29,1%)	95 (34,5%)	39 (28,7%)	
Redondo	261 (52,5%)	41 (47,7%)	139 (50,5%)	81 (59,6%)	

Tabla 39: Relación de la forma con grupos de edad

3.4. TAMAÑO

Para el clasificar el tamaño se ha seleccionado el diámetro máximo de la lesión. La mayoría de las lesiones tienen <5 mm de diámetro máximo (79,9%) (Tabla 40).

	Tamaño color	Tamaño rojo
Pequeño < 2 mm	101 (20,3%)	79 (16,7%)
Mediano >= 2 mm - <5 mm	296 (59,6%)	288 (61%)
Grande >= 5 mm - <10 mm	92 (18,5%)	95 (20,1%)
Gigante >= 10 mm	8 (1,6%)	10 (2,1%)

Tabla 40: Clasificación por tamaño con Color y FR

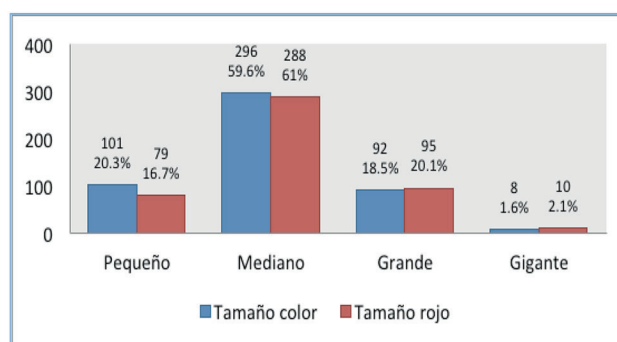


Gráfico 8. Distribución en columnas del tamaño en RC/FR.

Como se puede ver en la Tabla 40 y Gráfico 8 si comparamos los tamaños obtenidos con retinografía color y filtro rojo vemos como el tamaño es ligeramente superior con filtro rojo.

La media de diámetro máximo esta en $3,6 \pm 2$ (rango 0,7-12,1) en color y $3,8 \pm 2,1$ (rango 0,8-12,4) para el rojo (Tabla 41). Vemos que estas diferencias se ven también cuando estudiamos la superficie (Tabla 42).

	DMx-C	DMx-R
N	497	472
Media \pm Desviación	$3,6 \pm 2,0$	$3,8 \pm 2,1$
Mediana (Rango intercuartílico)	3.0 (2,1 - 4,5)	3.2 (2,3 - 4,7)
Rango	0,7 - 12,1	0,8 - 12,4

Tabla 41: Diámetro máximo medio en color y FR

	1VC:Superficie (mm ²)	1VR:Superficie (mm ²)
N	497	475
Mediana (Rango intercuartílico)	5,7 (3,1 - 12,4)	6,0 (3,4 - 13,6)
Rango	0,37 - 95,91	14,73 - 0,52

Tabla 42: Superficie máxima media en color y FR

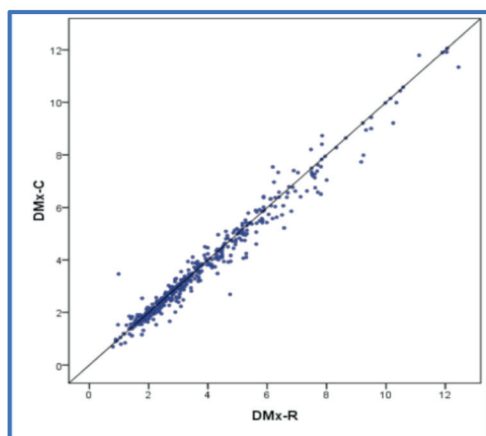


Gráfico 9. Concordancia DMx RC/FR.

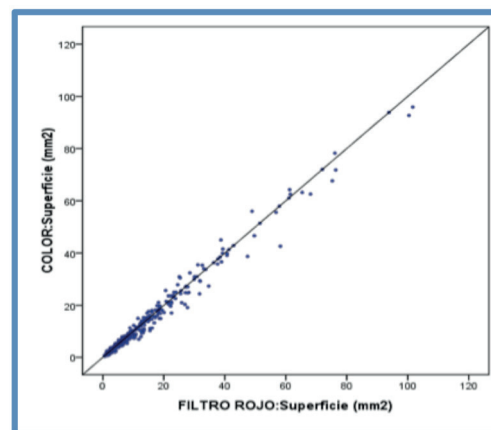


Gráfico 10. Concordancia superficie RC/FR.

Si estudiamos la concordancia entre las medidas de DMax entre retinografía color y FR se tiene una concordancia moderada ICC 0,425 (IC95% 0,30-0,50) (Gráfico 9).

Si estudiamos la concordancia entre las medidas superficie entre retinografía color y FR se tiene una concordancia buena ICC 0,992 (IC95% 0,990-0,993) (Gráfico 10).

Si relacionamos tamaño con grupos de edad aquí sí que obtenemos una relación estadísticamente significativa. La mayoría de nevus gigantes están en mayores de 70 años y ninguno en menores de 50. En menores de 50 años un 88,4% son medianos o pequeños (Tabla 43).

	Total	<50	50-70	>70	p-valor
	n=497	n=86	n=275	n=136	
Gigante	10 (2%)	0 (0%)	4 (1,5%)	6 (4,4%)	0,027
Grande	89 (17,9%)	10 (11,6%)	54 (19,6%)	25 (18,4%)	
Mediano	271 (54,5%)	44 (51,2%)	154 (56%)	73 (53,7%)	
Pequeño	127 (25,6%)	32 (37,2%)	63 (22,9%)	32 (23,5%)	

Tabla 43: Distribución de tamaño por grupos de edad

Realizamos dos clasificaciones mas, <5 y > 6 (Clasificación del COMS) y <6 >6 Clasificación de Singh en revisión sistemática de estimación de riesgo de transformación maligna, encontramos unos resultados similares, aunque no llegan a ser significativos (Tabla 44).

	Total	<50	50-70	>70	p-valor
	n=497	n=86	n=275	n=136	
<5	397 (79,9%)	75 (87,2%)	217 (78,9%)	105 (77,2%)	0,155
>=5	100 (20,1%)	11 (12,8%)	58 (21,1%)	31 (22,8%)	
<6	437 (87,9%)	81 (94,2%)	242 (88%)	114 (83,8%)	0,07
>=6	60 (12,1%)	5 (5,8%)	33 (12%)	22 (16,2%)	

Tabla 44: Distribución de Tamaño (DMx) por grupos de edad

Cuando consideramos el diámetro máximo medio y la superficie media la relación es estadísticamente significativa siendo menor en el grupo de edad < 50 (3,6 mm² y 2,4 mm) y mayor en los > 70 (6,5 mm² y 3,2 mm) (Tabla 45).

		Total	<50	50-70	>70	p-valor
		n=457	n=81	n=248	n=128	
Superficie color mm ²	Mediana (Rango intercuartilico)	5,7 (3,1 - 12,4)	3,6 (2,4 - 7,5)	6,2 (3,3 - 12,5)	6,5 (3,7 - 17,1)	<0,001
	Rango	0,37 - 95,91	0,6 - 61,1	0,4 - 95,9	0,7 - 93,8	
Diámetro máximo color mm	Mediana (Rango intercuartilico)	3,0 (2,1 - 4,5)	2,4 (1,9 - 3,7)	3,2 (2,2 - 4,7)	3,2 (2,4 - 4,7)	<0,001
	Rango	0,7 - 12,1	0,7 - 10	0,8 - 12,1	0,9 - 11,8	

Tabla 45: Distribución DMax medio y Superficie media por grupos de edad

3.5. ALTERACIONES EN LA SUPERFICIE DEL NEVUS

➤ DRUSAS

Más de la mitad de nuestras lesiones presentan drusas visibles (51,1%) en su superficie (Tabla 46).

Drusas dx si/no	No	243 (48,9%)
	Sí	254 (51,1%)
Clasificación tamaño drusas	C0	83 (32,7%)
	C1	87 (34,3%)
	C2	84 (33,1%)

Tabla 46: Frecuencia de drusas y clasificación por tamaños

Encontramos diferencias con respecto a la edad: Un 23,3% de nevus en < 50 años presentan drusas frente a un 59,6% en > 70 años. Esta relación es estadísticamente significativa (Tabla 47).

	DRUSAS		p-valor
	Ausencia	Presencia	
<50	66 (76,7%)	20 (23,3%)	<0,001
50-70	122 (44,4%)	153 (55,6%)	
>70	55 (40,4%)	81 (59,6%)	

Tabla 47: Presencia de drusas por grupos de edad

Si relacionamos el tamaño de los nevus con la presencia de drusas, encontramos que a mayor tamaño mayor es la frecuencia de drusas siendo del 100% para las lesiones gigantes, del 85% en las grandes y solo un 17% en las pequeñas. Estos datos son estadísticamente significativos. Un 84% de los nevus >5 mm presentan drusas frente a un 42,8% de los < 5 mm (Tabla 48).

	DRUSAS		p-valor
	Ausencia	Presencia	
Gigante		10 (100%)	<0,001
Grande	13 (14,6%)	76 (85,4%)	
Mediano	125 (46,1%)	146 (53,9%)	
Pequeño	105 (82,7%)	22 (17,3%)	
<5	227 (57,2%)	170 (42,8%)	<0,001
>=5	16 (16%)	84 (84%)	

Tabla 48: Presencia de drusas en relación con el tamaño de la lesión.

Cuando relacionamos la localización de la lesión con la presencia de drusas, las ecuatoriales tienen mayor frecuencia de drusas (65,5%), la frecuencia es similar para las maculares y a nivel yuxtapapilar la frecuencia de nevus con drusas (40%)

es inferior a la de nevus sin drusas (60%). Esta diferencia es estadísticamente significativa (Tabla 49).

	DRUSAS		p-valor
	Ausencia	Presencia	
E	61 (34,5%)	116 (65,5%)	<0,001
MPP	149 (56,2%)	116 (43,8%)	
YP	33 (60%)	22 (40%)	

Tabla 49: Presencia de drusas y localización de la lesión

➤ METAPLASIA Y ATROFIA DE EP

Solo un 9,3% de las lesiones presentan alteraciones de EP siendo la más frecuente y la más fácil de diagnosticar la metaplasia del EP (Tabla 50).

		Total	<50	50-70	>70	p-valor
		n=497	n=86	n=275	n=136	
Atrofia/ Metaplasia si/no	No	450 (90,5%)	82 (95,3%)	245 (89,1%)	123 (90,4%)	0,223
	Sí	47 (9,5%)	4 (4,7%)	30 (10,9%)	13 (9,6%)	

Tabla 50: Alteraciones en EP y grupos de edad

➤ PIGMENTO NARANJA

Los acúmulos de pigmento naranja aunque son más patognomónicos de los melanomas también pueden presentarse en los nevus. En nuestra serie solo se han visto en 8 pacientes (1,6%) (Tabla 51).

		Total	<50	50-70	>70	p-valor
		n=497	n=86	n=275	n=136	
Manchas anaranjadas	No	489 (98,4%)	85 (98,8%)	269 (97,8%)	135 (99,3%)	0,702
	Sí	8 (1,6%)	1 (1,2%)	6 (2,2%)	1 (0,7%)	

Tabla 51: Presencia de pigmento naranja y grupos de edad

➤ LIQUIDO SUBRETINIANO

Solo 11 pacientes presentan LSR (2.2%) en el momento del diagnóstico. Todos los pacientes tienen una edad inferior a los 70 años (Tabla 52).

		Total	<50	50-70	>70	p-valor
		n=497	n=86	n=275	n=136	
LSR	No	486 (97,8%)	82 (95,3%)	268 (97,5%)	136 (100%)	0,033
	Sí	11 (2,2%)	4 (4,7%)	7 (2,5%)	0 (0%)	

Tabla 52: Presencia de LSR y grupos de edad

➤ MEMBRANA NEOVASCULAR SUBRETINIANA

La neovascularización subretiniana asociada al nevus es poco frecuente. En nuestra serie solo 5 (1%) pacientes presentan NVS, en 3 casos asociado a un nevus macular, otro yuxtapapilar y en otro a nivel de arcada inferior.

➤ HALO NEVICO

Solo 8 pacientes presentan halo névico lo que representa un 1,6% de todas las lesiones. No hay diferencia entre la presencia de halo y la edad al diagnóstico (Tabla 53).

		Total	<50	50-70	>70	p-valor
		n=497	n=86	n=275	n=136	
Halo	No	489 (98,4%)	84 (97,7%)	272 (98,9%)	133 (97,8%)	0,434
	Sí	8 (1,6%)	2 (2,3%)	3 (1,1%)	3 (2,2%)	

Tabla 53: Presencia de halo névico y grupos de edad

V.4. VALOR DE LAS TECNICAS DE EXPLORACION PARA DETECTAR CRECIMIENTO Y FACTORES DE RIESGO

4.1. RETINOGRAFÍA COLOR Y FILTRO ROJO

Describimos los resultados de las características de la lesión con la retinografía en color y con filtro rojo (Tabla 54).

Cuando valoramos los límites de la lesión vemos que en todos los pacientes se define de forma variable los márgenes del nevus. Sin embargo el porcentaje de lesiones con límites bien definidos es muy superior en las retinografías con filtro rojo, 71,9%, frente a un 32,8% en la retinografía color. Solo un porcentaje muy bajo en el filtro rojo tiene los límites pobremente definidos (4,8%) frente a un 19,9% para el color.

Para la visualización de las drusas un 40,9% tienen una definición moderada buena en el color frente a un 25,5% para el filtro rojo. Las alteraciones de EP, metaplasia y atrofia, las diferencias son mínimas. Si valoramos el pigmento naranja y el LSR la retinografía es ligeramente superior al filtro rojo.

		COLOR	ROJO
		n=497	n=477
Límites	No visible		
	Pobre	99 (19,9%)	23 (4,8%)
	Moderada	235 (47,3%)	111 (23,3%)
	Buena	163 (32,8%)	343 (71,9%)
Drusas	No visible	243 (48,9%)	277 (57,9%)
	Pobre	51 (10,3%)	79 (16,5%)
	Moderada	52 (10,5%)	92 (19,2%)
	Buena	151 (30,4%)	30 (6,3%)
EP	No visible	452 (90,9%)	432 (90,6%)
	Pobre	14 (2,8%)	16 (3,4%)
	Moderada	10 (2%)	13 (2,7%)
	Buena	21 (4,2%)	16 (3,4%)
PN	No visible	489 (98,4%)	470 (98,5%)
	Pobre	4 (0,8%)	4 (0,8%)
	Moderada		1 (0,2%)
	Buena	4 (0,8%)	2 (0,4%)
LSR	No visible	493 (99,2%)	476 (99,8%)
	Pobre	4 (0,8%)	1 (0,2%)

Tabla 54: Características de las lesiones con RC y FR

Si realizamos un estudio de concordancia en la valoración de límites con ambas técnicas, encontramos una concordancia pobre con un kappa = 0,18. Además el test de asimetría de Mc Nemar es estadísticamente significativo con una definición de los límites mejor en el filtro rojo (Tabla 55).

		Rojo Limites			Total	Kappa	Test asimetria Mc Neman
		Pobre	Moderada	Buena			
Color Limites	Pobre	15 3,1%	47 9,9%	36 7,5%	98 20,5%	0,18	<0,001
	Moderada	8 1,7%	61 12,8%	161 33,8%	230 48,2%		
	Buena		3 ,6%	146 30,6%	149 31,2%		
Total		23 4,8%	111 23,3%	343 71,9%	477 100,0%		

Tabla 5: Concordancia para los límites entre RC y FR

La concordancia en la visibilidad de las drusas es moderada, kappa 0,438, siendo más válida la retinografía color que el filtro rojo, con un test de asimetría estadísticamente significativo (Tabla 56).

		Rojo Drusas				Total	Kappa	Test asimetría Mc Neman
		No visible	Pobre	Moderada	Buena			
Color Drusas	No visible	236 49,4%				236 49,4%	0,438	<0,001
	Pobre	27 5,6%	20 4,2%	4 ,8%		51 10,7%		
	Moderada	7 1,5%	21 4,4%	17 3,6%	2 ,4%	47 9,8%		
	Buena	7 1,5%	38 7,9%	71 14,9%	28 5,9%	144 30,1%		
Total		281 58,9%	77 16,1%	88 18,4%	31 6,5%	477 100,0%		

Tabla 56: Concordancia para las drusas entre RC y FR

Si valoramos las alteraciones de EP la concordancia mejora, kappa = 0,438. El test de asimetría no es estadísticamente significativo, lo que indica que las discrepancias están en ambos sentidos (Tabla 57).

		Rojo EP				Total	Kappa	Test asimetría Mc Nemar
		No visible	Pobre	Moderada	Buena			
Color EP	No visible	426 89,3%	2 ,4%	3 ,6%	1 ,2%	432 90,6%	0,655	0,585
	Pobre	4 ,8%	7 1,5%	2 ,4%	1 ,2%	14 2,9%		
	Moderada	2 ,4%	3 ,6%	3 ,6%	2 ,4%	10 2,1%		
	Buena		4 ,8%	5 1,0%	12 2,5%	21 4,4%		
Total		432 90,6%	16 3,4%	13 2,7%	16 3,4%	477 100,0%		

Tabla 57: Concordancia para el EP entre RC y FR

El pigmento naranja se ve mejor con retinografía color pero tiene una buena concordancia entre ambas técnicas: Kappa = 0,798 (Tabla 58).

		Rojo PigN				Total	Kappa	Test asimetría Mc Nemar
		No visible	Pobre	Moderada	Buena			
Color PigN	No visible	469 98,3%				468 98,1%	0,798	0,392
	Pobre	1 ,2%	3 ,6%			4 ,8%		
	Moderada							
	Buena		1 ,2%	1 ,2%	2 ,4%	5 1,0%		
Total		470 98,5%	4 ,8%	1 ,2%	2 ,4%	477 100,0%		

Tabla 58: Concordancia para el pigmento naranja entre RC y FR

En la valoración del LSR hay una concordancia pobre $K = 0,398$ con discrepancias a favor del color aunque no es estadísticamente significativo (Tabla 59).

		RojoLSR		Total	Kappa	Test asimetría Mc Nemar
		No visible	Pobre			
Col LSR	No visible	473 99,2%		473 99,2%	0,398	0,083
	Pobre	3 ,6%	1 ,2%	4 ,8%		
Total		476 99,8%	1 ,2%	477 100,0%		

Tabla 59: Concordancia para el LSR entre RC y FR

4.2. FILTRO VERDE

Se ha realizado en 249 casos (50%) de las lesiones. La mayoría de las lesiones (223) son Isorefectivas lo que representa el 89.6% del total (Tabla 60). Con filtro verde observamos alteraciones de EP en 35 lesiones (14% de las que se ha realizado filtro verde) y solo en 3 la definición fue buena. Las drusas se visualizan en 113 (45%) y la mayoría se visualizan de forma moderada buena.

Verde	Realizada	249 (50,1%)
Verde características	Híper	6 (2,4%)
	Hipo	13 (5,2%)
	Iso	223 (89,6%)
	Iso/Hipo	7 (2,8%)
Verde EP	No visible	214 (85,9%)
	Pobre	21 (8,4%)
	Moderada	11 (4,4%)
	Buena	3 (1,2%)
Verde Drusas	No visible	137 (55%)
	Pobre	44 (17,7%)
	Moderada	29 (11,6%)
	Buena	39 (15,7%)

Tabla 60: Características de las lesiones con FV

Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre el color del nevus y la reflectividad con filtro verde (Tabla 61).

	Filtro verde				n	p-valor
	Híper	Hipo	Iso	Iso/Hipo		
Amelanóticos	5 (83,3%)	0	1 (16,7%)	0	n=6	<0,001
Mixto	1 (20%)	0	4 (80%)	0	n=5	
Pigmentado		13 (5,5%)	218 (91,6%)	7 (2,9%)	n=238	

Tabla 61: Relación entre el color del nevus y la reflectividad con FV

Si realizamos un estudio de concordancia en la valoración de límites con color y filtro verde encontramos una concordancia muy pobre con kappa = 0,007. Además el test de asimetría de Mc Nemar es estadísticamente significativo con una definición de los límites mejor para el color (Tabla 62).

		Verde características				Total	Kappa	Test asimetría Mc Nemar
		Iso	Hipo	Iso/Hipo	Híper			
Color Limites	Pobre	43	1			44	-0,007	<0,001
		17,3%	,4%			17,7%		
	Moderada	114	3	3	4	124		
		45,8%	1,2%	1,2%	1,6%	49,8%		
	Buena	66	9	4	2	81		
		26,5%	3,6%	1,6%	,8%	32,5%		
Total		223	13	7	6	249		
		89,6%	5,2%	2,8%	2,4%	100,0%		

Tabla 62: Concordancia para los límites entre RC y FV

Si valoramos las drusas la concordancia es moderada, kappa 0.560, siendo más válida la retinografía color que el filtro verde, con un test de asimetría estadísticamente significativo (Tabla 63).

		Verde Drusas				Total	Kappa	Test asimetría Mc Nemar
		0	1	2	3			
Color Drusas	No visible	124 49,8%				124 49,8%	0,560	<0,001
	Pobre	9 3,6%	15 6,0%	3 1,2%	1 ,4%	28 11,2%		
	Moderada	2 ,8%	8 3,2%	4 1,6%	3 1,2%	17 6,8%		
	Buena	2 ,8%	21 8,4%	22 8,8%	35 14,1%	80 32,1%		
Total		137 55,0%	44 17,7%	29 11,6%	39 15,7%	249 100,0%		

Tabla 63: Concordancia para las drusas entre RC y FV

Si valoramos las alteraciones de EP con el color la concordancia es débil, $\kappa = 0,345$. El test de asimetría es estadísticamente significativo, lo que indica que las discrepancias son mayores porque se visualizan mejor con color (Tabla 64).

		Verde EP				Total	Kappa	Test asimetría Mc Nemar
		0	1	2	3			
Color EP	No visible	206 82,7%	10 4,0%	2 ,8%	1 ,4%	219 88,0%	0,345	0,011
	Pobre	7 2,8%	2 ,8%		1 ,4%	10 4,0%		
	Moderada	1 ,4%	4 1,6%	1 ,4%		6 2,4%		
	Buena		5 2,0%	8 3,2%	1 ,4%	14 5,6%		
Total		214 85,9%	21 8,4%	11 4,4%	3 1,2%	249 100,0%		

Tabla 64: Concordancia el EP entre RC y FV

4.3. AUTOFLUORESCENCIA

Se realiza a un total de 166 lesiones, el 33,4% de los nevus estudiados. Al estudiar las características intrínsecas de la lesión, la mayoría de las lesiones son HipoAF (56%) y en menor grado IsoAF (43,4%) (Tabla 65).

Como corresponde a la baja fluorescencia intrínseca de las lesión cuando valoramos los límites en AF nos encontramos en la mayoría de las lesiones no se pueden definir los límites, no visibles en el 73,5%. Si valoramos las drusas un 35,5% se ven de forma pobre y solo un 11,4% de forma moderada-buena.

En un 95,8% de las lesiones no se ve pigmento naranja. En las que si se visualiza la mayoría (5 pacientes) se ve de forma buena. Las alteraciones de EP son visibles en un 28,2% de los pacientes y muy similar con respecto a la calidad de visualización.

AF	Realizada	166 (33,4%)
AF característica	Híper	1 (0,6%)
	Hipo	93 (56%)
	Iso	72 (43,4%)
AF límites	No visible	122 (73,5%)
	Pobre	32 (19,3%)
	Moderada	9 (5,4%)
	Buena	3 (1,8%)
AF drusas	No visible	88 (53%)
	Pobre	59 (35,5%)
	Moderada	11 (6,6%)
	Buena	8 (4,8%)
AF PigN	No visible	159 (95,8%)
	Pobre	1 (0,6%)
	Moderada	1 (0,6%)
	Buena	5 (3%)
AF LSR	No visible	161 (97%)
	Pobre	3 (1,8%)
	Moderada	1 (0,6%)
	Buena	1 (0,6%)
AF EP	No visible	119 (71,7%)
	Pobre	25 (15,1%)
	Moderada	5 (3%)
	Buena	17 (10,2%)

Tabla 65: Características de la lesión con AF

Si comparamos la fluorescencia intrínseca con la localización podemos ver que las ecuatoriales son con más frecuencia HipoAF. A nivel de polo posterior la distribución entre HiperAF e IsoAF es muy similar. Los valores no son estadísticamente significativos (Tabla 66).

	AF			n	p-valor
	Hiper AF	Hipo AF	Iso AF		
E	1 (2,1%)	31 (66%)	15 (31,9%)	n=47	0,135
MPP	0	53 (53,5%)	46 (46,5%)	n=99	
YP	0	9 (45%)	11 (55%)	n=20	

Tabla 66: Relación entre fluorescencia intrínseca y localización

Al estudiar la asociación entre fluorescencia intrínseca con el color de la lesión la asociación es estadísticamente significativa, el único caso amelanótico es HiperAF y los pigmentados son con más frecuencia Iso (Tabla 67).

	AF			n	p-valor
	HiperAF	Hipo AF	Iso AF		
Amelanótico	1 (100%)	0	0	n=1	0,01
Mixto	0	3 (60%)	2 (40%)	n=5	
Pigmentado	0	90 (56,3%)	70 (43,8%)	n=160	

Tabla 67: Relación entre fluorescencia intrínseca y color.

Si hacemos el estudio con el color dominante de la lesión los datos son estadísticamente significativos siendo los marrones más isoautofluorescentes y los grises más hipoAF (Tabla 68).

	AF			n	p-valor
	HiperAF	Hipo AF	Iso AF		
Amelanótico	1 (100%)	0	0	n=1	0,006
Gris	0	31 (64,6%)	17 (35,4%)	n=48	
Marrón	0	2 (22,2%)	7 (77,8%)	n=9	
Mixto	0	3 (60%)	2 (40%)	n=5	
Verdoso	0	57 (55,3%)	46 (44,7%)	n=103	

Tabla 68: Relación entre la fluorescencia intrínseca y el color dominante

Hemos relacionado el tamaño de la lesión con la fluorescencia intrínseca y no hemos obtenido relación (Tabla 69).

	AF			p-valor
	HiperAF	Hipo AF	Iso AF	
<5	1 (0,8%)	74 (56,9%)	55 (42,3%)	0,753
>=5	0 (0%)	19 (52,8%)	17 (47,2%)	

Tabla 69: Relación entre la AF intrínseca y el tamaño

Cuando estudiamos la relación entre el tamaño las drusas presentes y las drusas visible con autofluorescencia vemos como las drusas grandes se ven todas en la AF y las pequeñas o no se ven o pobre siendo esto datos estadísticamente significativos (Tabla 70).

	DRUSAS AF				n	p-valor
	No visible	Pobre	Moderada	Buena		
C0	5 (20,8%)	19 (79,2%)			n=24	<0,001
C1	10 (26,3%)	23 (60,5%)	3 (7,9%)	2 (5,3%)	n=38	
C2		17 (54,8%)	8 (25,8%)	6 (19,4%)	n=31	

Tabla 70: Definición de las drusas con AF según tamaño

La AF tiene más capacidad que la exploración ocular para poner de manifiesto alteraciones a nivel del EP que pueden no ser visibles con otras técnicas. Como podemos ver en la Tabla 71 un 19,6% de alteraciones no visibles en la exploración se manifiestan con cambios en la autofluorescencia.

		AF EP				n	p-valor
		No visible	Pobre	Moderada	Buena		
Atrofia/ Metaplasia	No	115 (80,4%)	16 (11,2%)	5 (3,5%)	7 (4,9%)	n=143	<0,001
	Sí	4 (17,4%)	9 (39,1%)	0	10 (43,5%)	n=123	

Tabla 71: Presencia de alteraciones en EP y definición con AF

Si realizamos el estudio de concordancia para valorar los límites con la Autofluorescencia y la retinografía en color vemos que la concordancia es mala ($\kappa = 0.004$) porque hay mucha discrepancia: 122 casos no se ven con AF y si con el color. El test de asimetría es estadísticamente significativo (Tabla 72).

		AF límites				Total	Kappa	Test asimetría Mc Nemar
		No visible	Pobre	Moderada	Buena			
Color Límites	Pobre	21 12,7%	5 3,0%			26 15,7%	-0,004	<0,001
	Moderada	71 42,8%	9 5,4%	3 1,8%	1 ,6%	84 50,6%		
	Buena	30 18,1%	18 10,8%	6 3,6%	2 1,2%	56 33,7%		
Total		122 73,5%	32 19,3%	9 5,4%	3 1,8%	166 100,0%		

Tabla 72: Concordancia para los límites entre RC y AF

Si realizamos el estudio de concordancia para valorar las drusas con la Autofluorescencia y la retinografía en color vemos que la concordancia es regular ($\kappa = 0,349$). El test de asimetría es estadísticamente significativo. Se definen mejor las drusas con color (Tabla 73).

		AF drusas				Total	Kappa	Test asimetría Mc Nemar
		No visible	Pobre	Moderada	Buena			
Color Drusas	No visible	73 44,0%				73 44,0%	0,349	<0,001
	Pobre	6 3,6%	13 7,8%	3 1,8%	2 1,2%	24 14,5%		
	Moderada	2 1,2%	11 6,6%		1 ,6%	14 8,4%		
	Buena	7 4,2%	35 21,1%	8 4,8%	5 3,0%	55 33,1%		
Total		88 53,0%	59 35,5%	11 6,6%	8 4,8%	166 100,0%		

Tabla 73: Concordancia para las drusas entre RC y AF

Si realizamos el estudio de concordancia para valorar el EP con Autofluorescencia y retinografía en color vemos que la concordancia es regular ($\kappa = 0,371$). El test de asimetría es estadísticamente significativo, porque hay mas visibilidad de EP con AF, 28 casos que no se ven con color y si con AF (Tabla 74).

		AF EP				Total	Kappa	Test asimetría Mc Nemar
		No visible	Pobre	Moderada	Buena			
Color EP	No visible	116 69,9%	17 10,2%	4 2,4%	7 4,2%	144 86,7%	0,371	<0,001
	Pobre	1 ,6%	5 3,0%	1 ,6%	1 ,6%	8 4,8%		
	Moderada	1 ,6%	1 ,6%		2 1,2%	4 2,4%		
	Buena	1 ,6%	2 1,2%		7 4,2%	10 6,0%		
Total		119 71,7%	25 15,1%	5 3,0%	17 10,2%	166 100,0%		

Tabla 74: Concordancia para alteraciones de EP entre RC y AF

Si realizamos el estudio de concordancia para valorar el pigmento naranja con autofluorescencia y retinografía en color vemos que la concordancia es buena ($\kappa = 0.853$). El test de asimetría no es estadísticamente significativo porque no hay asimetría al verse de forma similar con ambas técnicas: 7 casos se ven bien con ambas técnicas y 2 casos se ven pobres con color y bien con AF (Tabla 75).

		AF PigN				Total	Kappa	Test asimetría Mc Nemar
		No visible	Pobre	Moderada	Buena			
Color PigN	No visible	159 95,8%				159 95,8%	0,853	0,368
	Pobre		1 ,6%	1 ,6%	1 ,6%	3 1,8%		
	Buena				4 2,4%	4 2,4%		
Total		159 95,8%	1 ,6%	1 ,6%	5 3,0%	166 100,0%		

Tabla 75: Concordancia para el pigmento naranja entre RC y AF

Hacemos también un estudio de concordancia entre el filtro rojo y la AF:

La concordancia es pobre entre el filtro rojo y la autofluorescencia ($\kappa = 0.004$) en relación con los límites. El test de Mc Nemar es estadísticamente significativo con mucha más visibilidad de los límites con filtro rojo (Tabla 76).

		AF limites				Total	Kappa	Test asimetría Mc Nemar
		No visible	Pobre	Moderada	Buena			
Rojo Limites	Pobre	4 2,4%	1 ,6%	1 ,6%		6 3,6%	0,004	<0.001
	Moderada	31 18,7%	4 2,4%	2 1,2%		37 22,3%		
	Buena	87 52,4%	27 16,3%	6 3,6%	3 1,8%	123 74,1%		
Total		122	32	9	3	166		
		73,5%	19,3%	5,4%	1,8%	100,0%		

Tabla 76: Concordancia para los límites entre FR y AF

Con respecto a las drusas la concordancia entre las dos técnicas es moderada con un test asimetría estadísticamente significativo con una mayor definición con el filtro rojo (Tabla 77).

		AF drusas				Total	Kappa	Test asimetría Mc Nemar
		No visible	Pobre	Moderada	Buena			
Rojo Drusas	No visible	76 45,8%	7 4,2%	2 1,2%	2 1,2%	87 52,4%	0,412	<0,001
	Pobre	7 4,2%	19 11,4%	1 ,6%		27 16,3%		
	Moderada	4 2,4%	25 15,1%	6 3,6%	4 2,4%	39 23,5%		
	Buena	1 ,6%	8 4,8%	2 1,2%	2 1,2%	13 7,8%		
Total		88 53,0%	59 35,5%	11 6,6%	8 4,8%	166 100,0%		

Tabla 77: Concordancia para las drusas entre FR y AF

La concordancia para las alteraciones de EP entre el filtro rojo y es color es débil ($k = 0,378$) pero con una asimetría estadísticamente significativa por mejor visibilidad con la autofluorescencia (Tabla 78).

		AF EP				Total	Kappa	Test asimetría Mc Nemar
		No visible	Pobre	Moderada	Buena			
Rojo EP	No visible	114 68,7%	14 8,4%	4 2,4%	8 4,8%	140 84,3%	0,378	0,01
	Pobre	3 1,8%	7 4,2%	1 ,6%	2 1,2%	13 7,8%		
	Moderada	1 ,6%	3 1,8%		1 ,6%	5 3,0%		
	Buena	1 ,6%	1 ,6%		6 3,6%	8 4,8%		
Total		119 71,7%	25 15,1%	5 3,0%	17 10,2%	166 100,0%		

Tabla 78: Concordancia para las alteraciones de EP entre FR y AF

Para el pigmento naranja la concordancia es buena (k 0,706) con un test de asimetría no significativo (Tabla 79).

		AF PigN				Total	Kappa	Test asimetría Mc Nemar
		No visible	Pobre	Moderada	Buena			
Rojo PigN	No visible	159 95,8%				159 95,8%	0,706	0,261
	Pobre		1 ,6%	1 ,6%	2 1,2%	4 2,4%		
	Moderada				1 ,6%	1 ,6%		
	Buena				2 1,2%	2 1,2%		
Total		159 95,8%	1 ,6%	1 ,6%	5 3,0%	166 100,0%		

Tabla 79: Concordancia para el pigmento naranja entre FR y AF

En la siguiente tabla se describen las 4 técnicas de imagen basadas en la retinografía color y filtros y con AF: De las 497 lesiones melanocíticas 132 lesiones se les realiza las 4 técnicas. Podemos ver en los resultados que los límites de la lesión se ven en el 100% de los pacientes con retinografía color y filtro rojo.

Las drusas se visualizan por igual con todas las técnicas siendo ligeramente inferior con el filtro rojo. El pigmento naranja y las alteraciones de EP se visualizan de forma similar. La AF ha visualizado el LSR en las 4 únicas lesiones que lo presentaban en esta serie (Tabla 80).

n=132	LIMITES	DRUSAS	PN	EP	LSR
COLOR	132 (100%)	71 (53,8%)	6 (4,5%)	20 (15,2%)	
ROJO	132 (100%)	59 (44,7%)	6 (4,5%)	22 (16,7%)	
VERDE	10 (7,5%)	62 (47%)		20 (15,2%)	
AF	32 (24,2%)	60 (45,5%)	6 (4,5%)	38 (28,8%)	4 (3%)

Tabla 80: Definición de las características de la lesión con las diversas técnicas

4.4. OCT

La OCT se ha realizado en 172 lesiones (34,6%). La mayoría de las lesiones localizadas en polo posterior (Tabla 81).

	E	MPP	YP
OCT no realizada	135 (76,3%)	156 (58,9%)	34 (61,8%)
OCT realizada	42 (23,7%)	109 (41,1%)	21 (38,2%)
n	n=177	n=265	n=55

Tabla 81: Frecuencia de lesiones estudiadas con OCT

De ellas más de la mitad (52,6%) eran planas, no observando ninguna elevación. En un 31,6% presentaba una elevación leve inferior a 0,5 mm. En 8 casos (7%) La elevación era inferior a 1 mm y en 10 casos la elevación es de más de 1mm (Gráfico 11, Tabla 82).

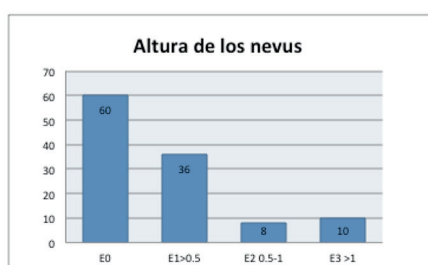


Gráfico 11. Altura de nevus.

OCT elevación	E0	60 (52,6%)
	E1	36 (31,6%)
	E2	8 (7%)
	E3	10 (8,8%)

Tabla 82: Frecuencias de altura de nevus

La presencia de LSR es detectado 100% de los casos. La valoración de las drusas y EP es pobre con esta técnica (Tabla 83).

OCT si/no	Realizada	172 (34,6%)
OCT LSR	No	163 (94,8%)
	Sí	9 (5,3%)
OCT Dru	No visible	109 (63,4%)
	Pobre	49 (28,5%)
	Moderada	5 (2,9%)
	Buena	9 (5,2%)
OCT EP	No visible	135 (78,5%)
	Pobre	29 (16,9%)
	Moderada	3 (1,7%)
	Buena	5 (2,9%)

Tabla 83: Características de la lesión con OCT

Relacionamos color, filtro rojo, autofluorescencia y OCT en 142 casos en los que se realizaron todas las técnicas. Los límites se ven en el 100% con color y rojo y solo en el 26,8% con AF. En la OCT no se han recogido los datos para esta variable (Tabla 84).

En las drusas hay menos variación con las diversas técnicas, inferior para la OCT.

El pigmento naranja se ha valorado por igual con todas las técnicas excepto OCT que no se recogió los datos para esta variable.

Los cambios de EP se han definido mejor con AF y OCT.

El LSR ha sido valorado en todos los pacientes con OCT (en 8 lesiones), menos con AF (5) y muy poco con color (1).

n=142	LIMITES	DRUSAS	PN	EP	LSR
COLOR	142 (100%)	81 (57%)	7 (4,9%)	20 (14,1%)	1 (0,7%)
ROJO	142 (100%)	69 (48,6%)	7 (4,9%)	24 (16,9%)	
AF	38 (26,8%)	68 (47,9%)	7 (4,9%)	41 (28,9%)	5 (3,5%)
OCT	NV	52 (36,6%)	NV	35 (24,6%)	8 (5,6%)

Tabla 84: Definición de las características de la lesión con las técnicas de imagen

4.5. ANGIOFLUORESCINGRAFÍA

La AFG se ha realizado en 89 lesiones (17,9%), y en la mitad de los casos se han encontrado alteraciones en la superficie del nevus.

Si valoramos la fluorescencia intrínseca, la mayoría de las lesiones son hipofluorescentes (70%). Un 27% son Isofluorescentes y solo en 2 casos la lesión es hiperfluorescente en toda su extensión.

El hallazgo más frecuente es la imagen en Pinpoint (40,9%) en el área central producida por alteraciones en el EP y presencia de LSR, seguido de las drusas en un 36,3% (Tabla 85).

AFG si/no	Realizada	89 (17,9%)
AFG iso/hipo	Híper	2 (2,2%)
	Hipo	63 (70,8%)
	Iso	24 (27%)
AGF alteración	No	46 (51,1%)
	Sí	44 (48,9%)
AFG hallazgos	Atrofia	2 (4,5%)
	Drusas	16 (36,3%)
	EM	1 (2,3%)
	Metaplasia	3 (6,8%)
	NVS	4 (9,1%)
	Pinpoint	18 (40,9%)

Tabla 85: Características de la lesión con AFG

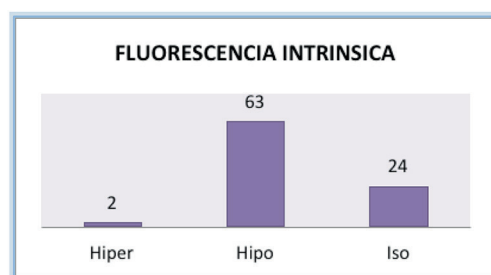


Gráfico 12.

4.6. ANGIOGRAFÍA CON VERDE INDOCIANINA

La ICGA se ha realizado solo en 17 pacientes (3,4%). En la mitad de los casos no hay alteración manifestándose como una lesión hiporeactiva. En 8 casos se ven alteraciones: Presencia de NVS y circulación intrínseca (Tabla 86).

ICGA si/no	Realizada	17 (3,4%)
ICGA resultado	0	9 (52,9%)
	1	8 (47,1%)

Tabla 86: Lesiones estudiadas con verde indocianina

4.7. ECO

ECO si/no	Realizada	26 (5,2%)
Altura ECO	Media \pm Desviación	1,1 \pm 0,9
	Rango	0,1 - 2,7

Tabla 87: Lesiones estudiadas con ECO

En los resultados obtenidos en 26 lesiones (5,2%) que se realizó, la altura media ha sido de 1,1 mm rango de 0,1 - 2,7 (Tabla 87).

V.5. FACTORES DE RIESGO DE CRECIMIENTO

5.1. VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO DE LA LESIÓN

Para la definición del crecimiento se utilizaron 4 parámetros con 3 observadores

- I. Aumento de la superficie entre la primera y la última visita con retinografía color y filtro rojo en las 24 lesiones que han crecido.

	1VC:Superficie (mm ²)	2VC:Superficie (mm ²)
Media \pm Desviación	18,6 \pm 15,6	23,3 \pm 16,1
Mediana (Rango intercuartilico)	15,3 (7,5 - 26,6)	18,1 (11,5 - 36,4)
Rango	2,1 - 72	4 - 69,2
	1VR:Superficie (mm ²)	2VR:Superficie (mm ²)
Media \pm Desviación	19,1 \pm 15,3	22,5 \pm 15,2
Mediana (Rango intercuartilico)	15,8 (8,7 - 29,6)	18,8 (11,1 - 29,8)
Rango	3 - 72	3,3 - 68

Tabla 88: Aumento del DMax y de la Superficie en las lesiones que han crecido

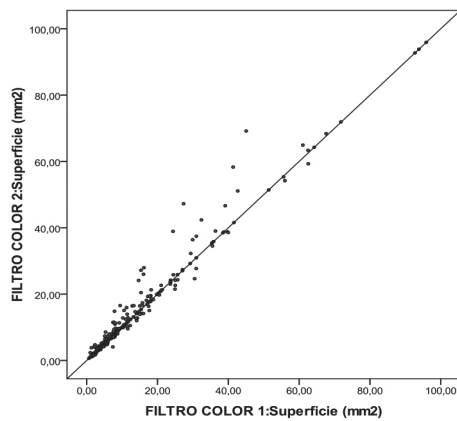


Gráfico 13.

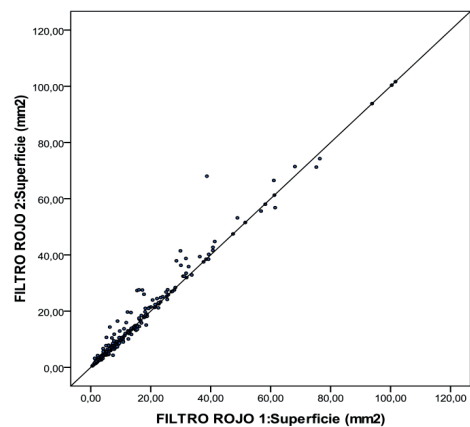


Gráfico 14.

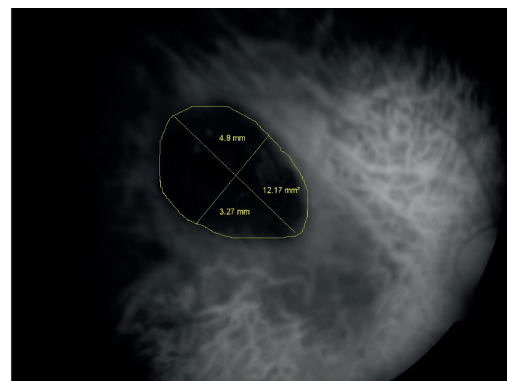
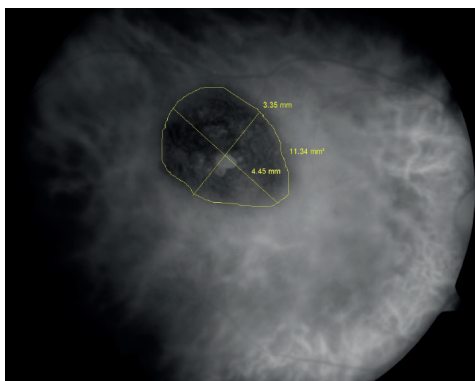
En el gráfico 13 y gráfico 14 vemos los cambios entre la primera y ultima visita con color y filtro rojo. Vemos una mayor dispersión para el color y mejor concordancia para el FR.

II. Revisión retinografías 1 observador (Figs. 101, 102):



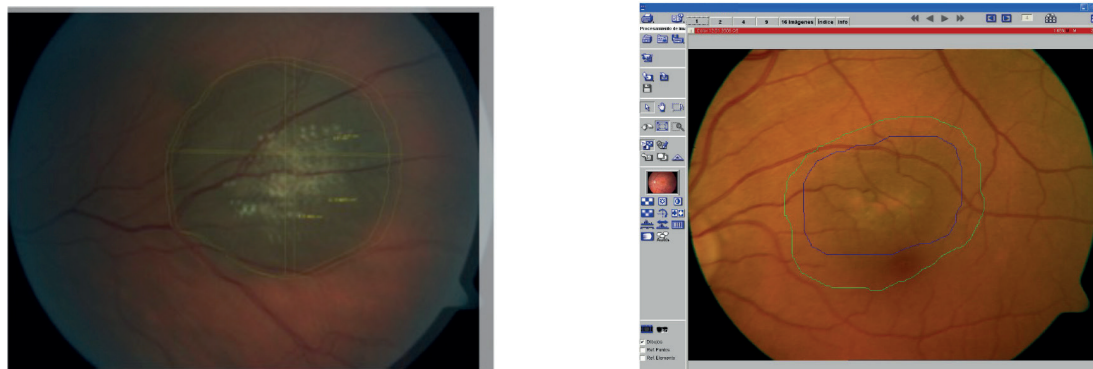
Figs. 101 y 102. Crecimiento de la lesión y aparición de factores de riesgo.

III. Revisión DMax Crecimiento si aumento $> 0,10$ mm (Figs. 103 y 104):



Figs. 103 y 104. Medidas de DMax: Aumento en el seguimiento.

IV. Método de sustracción (Figs. 105 y 106)



Figs. 105 y 106. Técnica de sustracción para confirmar crecimiento.

Realizamos revisión conjunta de los resultados y se define crecimiento en 24 pacientes.

5.2. CUANTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO

Se ha realizado un estudio de los factores de riesgo según la descripción de Shields (To Find Small Ocular Melanoma Using Hellfull Hints Daily). Hemos valorado por separado los 5 factores de riesgo principales y los 8 factores totales.

1.º) Distribución de la frecuencia de factores de riesgo

FACTORES DE RIESGO	Total
	n=497
T : Altura >2mm	8 (1,6%)
F : LSR	11 (2,2%)
S : Síntomas	13 (2,6%)
O : Pigmento naranja	8 (1,6%)
M : <3 mm papila	121 (24,3%)
UH : Sombra coroidea	1 (0,2%)
H : Ausencia HALO	489 (98,4%)
D : Ausencia drusas	243 (48,9%)

Tabla 89: Frecuencia de factores de riesgo en nuestras lesiones

Hemos estudiado la frecuencia de presentación de cada uno de los factores de riesgo en nuestra serie. Vemos que la ausencia de halo es un factor muy común presente en el 98,4% de las lesiones por la baja frecuencia del halo névico. Un 48,9% de los lesiones no tiene drusas (Tabla 89, Gráfico 15).

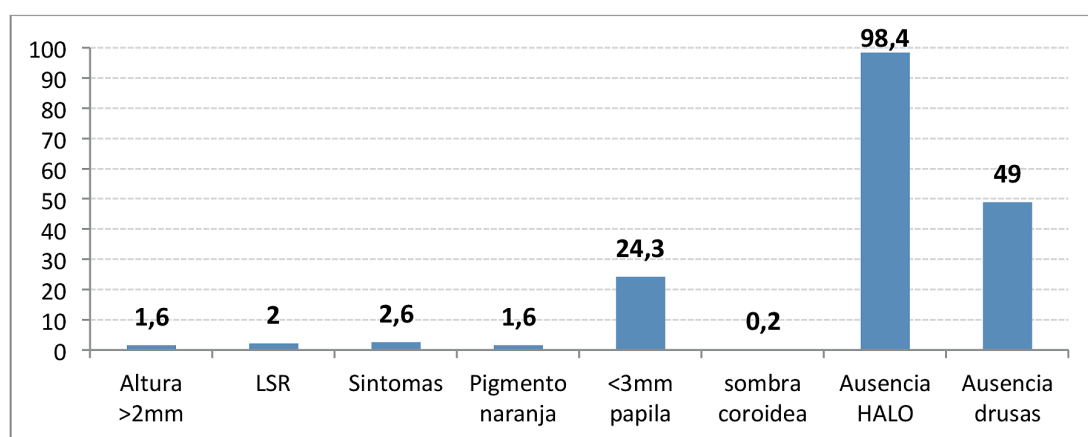


Gráfico 15. Distribución gráfica de los factores de riesgo.

2.º) Descripción de la frecuencia del número de factores

En la tabla 90 y Gráfico 16 describimos la frecuencia del número de factores de riesgo considerando TFSOMUHHD para cada lesión: Así vemos que solo el 1,2% no tienen ningún factor de riesgo y que hasta un 44,7% presentan 2 factores de riesgo.

N.º FR: todos	n = 497
0	6 (1,2%)
1	189 (38%)
2	222 (44,7%)
3	67 (13,5%)
4	7 (1,4%)
5	4 (0,8%)
6	2 (0,4%)

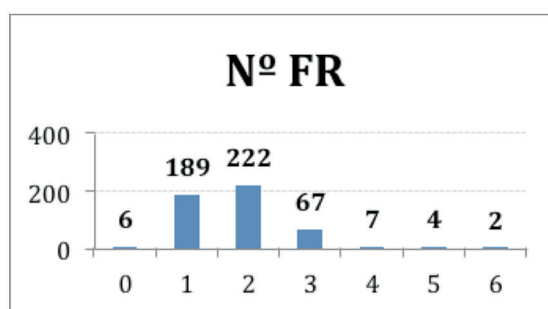


Tabla 90. Gráfico 16: Porcentaje de pacientes con factores de riesgo agrupados

Si describimos la frecuencia del número de factores de riesgo para cada lesión considerando solo los 5 factores de riesgo principales vemos Tabla 91, Gráfico 17.

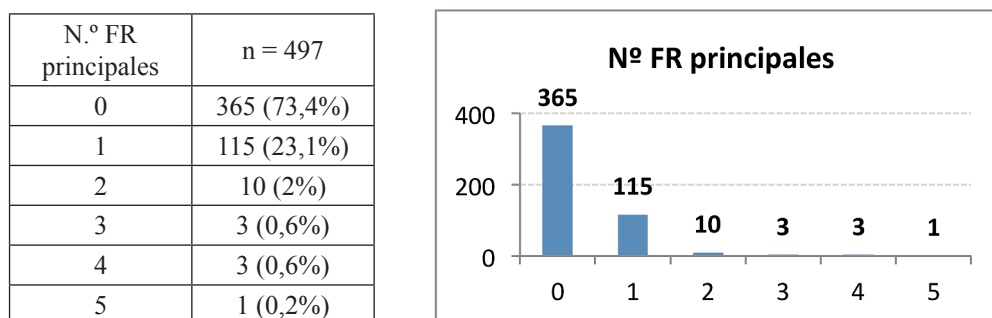


Tabla 91. Gráfico 17: Porcentaje de pacientes con factores de riesgo agrupados

Como vemos el 73,4% de las lesiones no tienen ningún factor de riesgo y un 23,1% tiene un factor que corresponden fundamentalmente a las < de 3 mm de papila.

3.º) Frecuencia de las combinaciones

N FR	Altura > 2 mm	< 3 mm NO	LSR	Manchas anaranjadas	Síntomas	Ausencia Halo nevico	SOMBRA COROIDEA	Ausencia drusas	n
0									6
1						Sí			187
1								Sí	2
2	Sí					Sí			2
2		Sí				Sí			48
2					Sí	Sí			2
2						Sí		Sí	170
3	Sí			Sí		Sí			1
3	Sí					Sí	Sí		1
3		Sí	Sí			Sí			1
3		Sí		Sí		Sí			1
3		Sí			Sí	Sí			1
3		Sí				Sí		Sí	60
3			Sí			Sí		Sí	1
3					Sí	Sí		Sí	1
4		Sí	Sí		Sí	Sí			1
4		Sí		Sí		Sí		Sí	2
4		Sí			Sí	Sí		Sí	2
4			Sí		Sí	Sí		Sí	2
5	Sí	Sí	Sí	Sí		Sí			2
5		Sí	Sí		Sí	Sí		Sí	2
6	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí			1
6	Sí		Sí	Sí	Sí	Sí		Sí	1

Tabla 92: Frecuencia de las combinaciones de los factores de riesgo

En la Tabla 92 podemos ver las diferentes combinaciones de los factores de riesgo cuando consideramos los 8 factores (TFSOMUHHD) donde vemos la alta frecuencia de la ausencia de halo en las combinaciones, y también es frecuente la localización y la ausencia de drusas.

N FR	Altura > 2 mm	< 3 mm NO	LSR	Manchas anaranjadas	Síntomas	n
0						365
1	Sí					3
1		Sí				108
1			Sí			1
1					Sí	3
2	Sí			Sí		1
2		Sí	Sí			1
2		Sí		Sí		3
2		Sí			Sí	3
2			Sí		Sí	2
3		Sí	Sí		Sí	3
4	Sí	Sí	Sí	Sí		2
4	Sí		Sí	Sí	Sí	1
5	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	1

Tabla 93: Frecuencia de las combinaciones de los factores de riesgo principales

En la tabla 93 Con solo TFSOM la mayor frecuencia en las combinaciones es la localización yuxtapapilar.

5.3. RELACIÓN DE FACTORES DE RIESGO CON DATOS DEMOGRÁFICOS

		Ningún FR n=365	1 FR n=115	2 o más FR n=17	p-valor
Sexo	Hombre	161 (70,9%)	57 (25,1%)	9 (4%)	0,491
	Mujer	204 (75,6%)	58 (21,5%)	8 (3%)	
Edad	<50	59 (68,6%)	23 (26,7%)	4 (4,7%)	0,319
	50-70	208 (75,6%)	56 (20,4%)	11 (4%)	
	>70	98 (72,1%)	36 (26,5%)	2 (1,5%)	
Seguimiento	<1 año	83 (75,5%)	25 (22,7%)	2 (1,8%)	0,635
	1-3 años	59 (71,1%)	22 (26,5%)	2 (2,4%)	
	3-6 años	49 (75,4%)	12 (18,5%)	4 (6,2%)	
	6-10 años	80 (70,8%)	30 (26,5%)	3 (2,7%)	
	>10 años	91 (75,8%)	23 (19,2%)	6 (5%)	
DM sí/no	No	244 (72,2%)	80 (23,7%)	14 (4,1%)	0,375
	Sí	121 (76,1%)	35 (22%)	3 (1,9%)	
HTA sí/no	No	153 (72,9%)	50 (23,8%)	7 (3,3%)	0,953
	Sí	212 (73,9%)	65 (22,6%)	10 (3,5%)	
AP CA sí/no	No	287 (71,4%)	99 (24,6%)	16 (4%)	0,077
	Sí	78 (82,1%)	16 (16,8%)	1 (1,1%)	
Motivo de cónsul	FO	126 (68,9%)	51 (27,9%)	6 (3,3%)	0,217
	Disminución AV	123 (71,5%)	41 (23,8%)	8 (4,7%)	
	Síntomas	104 (81,9%)	20 (15,7%)	3 (2,4%)	
	Nevus en FO	12 (80%)	3 (20%)	0 (0%)	

Tabla 94: Relación de factores de riesgo con datos demográficos

En la tabla 94 vemos que no existe relación estadísticamente significativa entre la edad, sexo, seguimiento, patología sistémica, o motivo de consulta y la presencia de factores de riesgo de crecimiento. Solo en el caso de patología tumoral asociada tenemos un valor p más bajo pero sin relevancia clínica.

5.4. RELACION DE LOS FACTORES DE RIESGO CON LA LESIÓN

		Ningún FR	1 FR	2 o más FR	p-valor
		n=365	n=115	n=17	
Ojo afectado	OD	185 (73,4%)	60 (23,8%)	7 (2,8%)	0,699
	OI	180 (73,5%)	55 (22,4%)	10 (4,1%)	
Patología ocular	No	178 (74,5%)	52 (21,8%)	9 (3,8%)	0,738
	Sí	187 (72,5%)	63 (24,4%)	8 (3,1%)	
Tamaño	<5	283 (71,3%)	103 (25,9%)	11 (2,8%)	0,006
	>=5	82 (82%)	12 (12%)	6 (6%)	
Forma	Irregular	50 (64,9%)	25 (32,5%)	2 (2,6%)	0,052
	Ovalado	125 (78,6%)	26 (16,4%)	8 (5%)	
	Redondo	190 (72,8%)	64 (24,5%)	7 (2,7%)	
Localización	E	155 (87,6%)	21 (11,9%)	1 (0,6%)	<0,001
	MPP	210 (79,2%)	45 (17%)	10 (3,8%)	
	YP	0 (0%)	49 (89,1%)	6 (10,9%)	

Tabla 95: Relación de los factores de riesgo con las características de la lesión

Sin embargo cuando relacionamos la lesión con la presencia de factores de riesgo vemos como es estadísticamente significativo el tamaño y la localización. También tenemos valores significativos con la forma de la lesión (Tabla 95).

5.5. ESTIMACION DEL RIESGO RELATIVO DE CRECIMIENTO

En los 313 pacientes que se ha realizado seguimiento realizamos una estimación del riesgo relativo (RR) de crecimiento (Tabla 96).

		Crecimiento		RR estimado mediante regresión de Poisson modificada			
FACTORES ASOCIADOS CON RIESGO DE CRECIMIENTO		No	Sí	RR	IC95%		p-valor
		289	24				
FR_principales	No	208 (93,7%)	14 (6,3%)				
	Sí	81 (89%)	10 (11%)	1,74	0,8	3,78	0,160
N FR PRINCIPALES	0	208 (93,7%)	14 (6,3%)	Referencia			
	1	70 (93,3%)	5 (6,7%)	1,06	0,39	2,84	0,921
	2 o más	11 (68,8%)	5 (31,3%)	4,96	2,04	12,04	<0,001
Edad	<50	50 (90,9%)	5 (9,1%)	1,82	0,51	6,48	0,357
	50-70	163 (91,6%)	15 (8,4%)	1,69	0,58	4,93	0,340
	>70	76 (95%)	4 (5%)	Referencia			
Tamaño	<5	227 (95,8%)	10 (4,2%)	Referencia			
	≥5	62 (81,6%)	14 (18,4%)	4,36	2,02	9,43	<0,001
Sexo	Hombre	121 (92,4%)	10 (7,6%)	0,99	0,45	2,17	0,985
	Mujer	168 (92,3%)	14 (7,7%)	Referencia			
AF *solo sobre la serie con AF	Sin alteraciones	50 (90,9%)	5 (9,1%)	Referencia			
	Con alteraciones	61 (85,9%)	10 (14,1%)	1,55	0,56	4,27	0,391
OCT elevación (n=con OCT)	Sin elevación	72 (93,5%)	5 (6,5%)	Referencia			
	<1 mm	46 (86,8%)	7 (13,2%)	2,03	0,68	6,09	0,205
	>1 mm	6 (75%)	2 (25%)	3,85	0,88	16,82	0,073
AGF	No alteraciones	32 (94,1%)	2 (5,9%)	Referencia			
	Alteraciones	31 (81,6%)	7 (18,4%)	3,13	0,69	14,21	0,139
AGF	No alteraciones	32 (94,1%)	2 (5,9%)	Referencia			
	PinPoint	13 (76,5%)	4 (23,5%)	3,88	0,78	19,32	0,098
	Otras	18 (85,7%)	3 (14,3%)	2,36	0,42	13,11	0,327

Tabla 96: Riesgo estimado de crecimiento y características de la lesión

La presencia de factores de riesgo tiene un RR de crecimiento de 1,74 aunque el dato no es estadísticamente significativo. Si tenemos 2 o más factores, el RR aumenta a 4,96 siendo ya este dato significativo.

En relación con la edad el riesgo estimado es ligeramente superior para los <50 años en referencia a los >70 años.

Las lesiones >5mm tiene un RR de 4,36 con IC 2,02-9,43 siendo además estadísticamente significativo.

El sexo no se relaciona con el crecimiento de las lesiones.

Las alteraciones en la AF y en la AFG tienen aumentado discretamente el RR de crecimiento pero con valores que no son significativos.

La elevación en la OCT de >1 mm tiene un riesgo aumentado de 3,85 con IC 0,88-16,82 y sin ser estadísticamente significativo aunque en un valor cercano.

5.6. RIESGO RELATIVO ESTIMADO ENTRE CADA UNO DE LOS FACTORES DE RIESGO Y EL CRECIMIENTO

Valoramos el riesgo aislado de crecimiento para cada uno de los factores (Tabla 97).

		Crecimiento		RR estimado mediante regresión de Poisson modificada			
FACTORES ASOCIADOS CON RIESGO DE CRECIMIENTO		No 289	Sí 24	RR	IC95%		p-valor
FR_AUSENCIA_h	No	5 (100%)					
	Sí	284 (92,2%)	24 (7,8%)	NV			
PerdAV x nevus sí/no	No	278 (92,7%)	22 (7,3%)	Referencia			
	Sí	11 (84,6%)	2 (15,4%)	2,10	0,55	8	0,278
Manchas anaranjadas	No	287 (93,8%)	19 (6,2%)	Referencia			
	Sí	2 (28,6%)	5 (71,4%)	11,50	6,06	21,83	<0,001
Localización yuxta	No	215 (92,7%)	17 (7,3%)	Referencia			
	Sí	74 (91,4%)	7 (8,6%)	1,18	0,51	2,74	0,702
LSR	No	282 (93,1%)	21 (6,9%)	Referencia			
	Sí	7 (70%)	3 (30%)	4,33	1,54	12,18	0,005
Altura > 2 mm	No	288 (93,8%)	19 (6,2%)	Referencia			
	Sí	1 (16,7%)	5 (83,3%)	13,46	7,66	23,68	<0,001
FR_AUSENCIA_D	No	158 (90,8%)	16 (9,2%)	Referencia			
	Sí	131 (94,2%)	8 (5,8%)	0,63	0,28	1,42	0,263
SOMBRA_COROIDEA	No	288 (92,3%)	24 (7,7%)				
	Sí	1 (100%)		NV			

Tabla 97: Riesgo estimado de crecimiento para cada uno de los factores de riesgo aislados

Al valorar el riesgo estimado de crecimiento para cada uno de los factores encontramos que las manchas anaranjada y la altura tiene el valor más alto estimado (11,50 y 13,46) con valores estadísticamente significativos. La presencia de LSR también

tiene también un RR de crecimiento de 4,33 con IC (1,54-12,18 y estadísticamente significativo.

La pérdida de AV y la localización yuxtapapilar tienen también aumentado el RR (2,10 y 1,18) pero los valores no llegan a ser estadísticamente significativos.

La ausencia de drusas en nuestro estudio no representa factor de riesgo de crecimiento.

A pesar de tener un tamaño muestral grande hay poca frecuencia del crecimiento por lo que no se ha realizado RR combinados.

VI. DISCUSIÓN

VI. DISCUSION

1. DATOS DEMOGRAFICOS Y CLINICOS

Prevalencia: Si consideramos el número total de pacientes vistos en oftalmología desde 1999 hasta el 2015 (125.327) la prevalencia media ha sido del 0,39%. Al ser un estudio retrospectivo los casos encontrados representan solo la prevalencia en aquellos pacientes a los que se les dilató la pupila. Se ha estudiado también de forma independiente los pacientes vistos solo en consulta de retina (20.872) al ser la consulta que ha realizado el estudio y seguimiento de las lesiones melanocíticas. En esta muestra la prevalencia obtenida es de 2,66%. Además un porcentaje alto de pacientes han podido quedar fuera de la muestra bien por no ser explorados, porque las lesiones no presentaban relevancia o presentaban dificultad para su estudio con equipos de imagen (Criterios de exclusión). Por ello se asume que la prevalencia sea mas baja al ser un estudio retrospectivo y no estar incluidos todas las lesiones (Tabla 5) (Gráfico1).

Esta prevalencia es inferior a la de los estudios poblacionales:

En el NHANES⁽¹⁷⁾ con una población de estudio de 5.575 sujetos mayores de 40 años la prevalencia es del 4,7% (228 sujetos), con una prevalencia mayor en blancos americanos, y que aumenta con la edad y en varones. El estudio se realiza con retinografía de 45° centrada en macula y papila.

En el BMES⁽¹⁶⁾ en una población blanca australiana de 3654 participantes >49 años presentan una prevalencia del 6,5% (264 lesiones). Utilizan 6 campos de exploración de 30° llegando a estudiar 70 de retina posterior.

En el estudio MESA⁽⁵⁸⁾ la prevalencia es inferior a la nuestra. Con 6.176 participantes de 44-84 años, con imágenes de 45° centradas en macula y papila (similar al NHANES) hallan una prevalencia de 2,1%. Esta prevalencia media es baja al estar incluidos pacientes negros, hispanos y chinos que tienen una prevalencia muy baja.

En el estudio BES^(18,148) con 4439 sujetos de población China la prevalencia es del 2,9% con imágenes de 45° centradas en mácula y papila.

El SiMES⁽¹⁹⁾ es un estudio realizado con asiáticos en malasia y la prevalencia es de 1,4% con una población ente 40-80 años.

La prevalencia más baja la encontramos en el estudio CIEMS⁽¹⁴⁹⁾ con adultos >30 años en India central, la prevalencia hallada es solo del 0,15%.

En estos estudios queda determinada que la raza caucásica es un factor de riesgo de incidencia de nevus. En la raza asiática (NHANES, BES, MESA) la incidencia es significativamente inferior.

En todos ellos el diagnóstico se realiza con retinografías con un campo entre 30° a 70°, por lo tanto nevus periféricos no han sido recogidos en la muestra.

En contrapartida a estos estudios, Gordon-Shaag y col.⁽²⁰⁾ presentan un estudio de prevalencia en un cohorte de 406 participantes de edad media 23,5 años y encuentran una prevalencia del 10% con el SLO Panoramic 2000.

En un estudio realizado en Portugal con pacientes diabéticos y telemedicina⁽⁶⁰⁾ encuentran un 9,2% de pacientes con nevus en retinografías con los 7 campos ETDRS y un 12,2% en imágenes con campo amplio.

La prevalencia del nevus depende de la técnica realizada y podríamos decir que si comparamos la oftalmoscopia indirecta con la retinografía convencional hasta un 25% de los nevus pueden no ser visualizados. Por lo tanto es de esperar que la prevalencia aumente cuando se generalicen las retinografías de campo amplio donde se visualiza con una sola foto 200° de la superficie ocular.

En conclusión las grandes diferencias en la prevalencia se basan en los diferentes estudios de población y en los métodos usados para definir la presencia del nevus.

En nuestro caso sobre una población de 20.872 sujetos de raza caucásica se han encontrado 497 lesiones pigmentadas en 457 pacientes diagnosticados en nuestro servicio desde 1997 hasta 2016. La prevalencia es alta a pesar de no ser estudio poblacional y de no tener recogidos los pacientes con criterios de exclusión. El diagnóstico se ha realizado

con exploración con oftalmoscopia indirecta y las imágenes han sido recogidas posteriormente centradas en la lesión para valoración de los factores de riesgo y seguimiento.

Tamaño del estudio, edad y sexo: La edad media en las diferentes publicaciones puede variar ligeramente dependiendo del tipo de estudio realizado. En los estudios de prevalencia también varía la edad a partir de la cual se recoge la muestra. Como vemos en la Tabla 98, hay diferencias en la edad de los pacientes incluidos en los estudios. En muestras poblacionales los pacientes son incluidos generalmente a partir de los 40 años. En los retrospectivos como el de Shields se incluye a todos los pacientes que presentan nevus.

	Prev	Edad	Edad Media	SexoH/m%	Exitus	Seguimiento medio meses
BMES ⁽¹⁶⁾ 3583/ 232	6,5%	>49	64,5± 7,9	38,3 / 61,7	11,6%	60 m
BES ⁽¹⁴⁴⁾ 4439/127	2,9 %	>40	55 ± 11	61 / 39	3%	60 m
MESA ⁽⁵⁸⁾ 6814/141	2,1%	>44				
CIEMS ⁽¹⁴⁴⁾ 4711/14	0,3 %	>30	48,8 ± 13			
SiMES ⁽¹⁹⁾ 3280/50	1,4 %	>40 <80		No dif		
NHANES ⁽¹⁷⁾ 5575/237	4,7 %	>40	56,4	47,3 / 52,7		
Shields ⁽³⁵⁾ 3422		>4 <97	60	37 - 63		53 m
HUFA 20872/ 497	2,66	>6 <92	61,9±15,1	44,4 / 55,6	11,4%	82 m

Tabla 98

En nuestro caso tenemos una población grande con un número alto de nevus estudiados si lo comparamos con el resto de estudios, excepto los de Shields.

Como vemos al edad media de 62 años es similar al resto de estudios con sujetos de raza blanca y ligeramente superior que en los estudios asiáticos.

Si estudiamos la prevalencia por edad, esta varía de ser más alta en > 80 años en NHANES, a la década de los 50-60 años en el BMES, MESA y SiMES. En el BES de 60-70 años. En nuestro estudio el mayor número de casos se han diagnosticado entre los 60-70 años (34,8%). Más de la mitad de los pacientes (54,3%) están entre los 50-70 años.

En relación con el sexo no hay diferencias significativas en los estudios de prevalencia poblacionales excepto en el BES que es ligeramente superior en mujeres. En nuestro caso como en la mayoría de los estudiado la incidencia en mujeres es ligera-

mente superior (55,6%) y ha sido ligeramente superior en todos los grupos de edad. Esta diferencia es mayor (57%) en el grupo de mayores de 70 años.

Seguimiento: Tenemos una media de seguimiento de 82,6 meses (0,2-213 meses) en el análisis de casos registrados desde 1999 al 2015. Un 47,3% de los sujetos tienen un seguimiento superior a 6 años y un 25% más de 10 años. Este seguimiento es más alto en el rango de edad de 50-70 años. Si consideramos los sujetos vivos en el momento de completar el estudio podemos afirmar que una 77% de los pacientes han seguido sus revisiones a pesar del tiempo largo de seguimiento. Esta fidelización llega al 85% para el grupo de edad de 50-70 años.

Shields⁽⁸⁹⁾ en un análisis retrospectivo de 2514 casos desde 1974 al 2006 recoge un seguimiento medio de 53 meses (6-434 meses), sin referir los pacientes que no han tenido seguimiento. You and col.⁽¹⁴⁸⁾ refieren que un 73% de los sujetos acuden a la revisión de los 5 años. Thiagalingam y col.⁽⁹⁰⁾ en la revisión a los 5 años del BMES acuden a la revisión el 63,9% con un 14,9% de mortalidad en la muestra poblacional de sujetos estudiados.

La mortalidad en nuestros pacientes con nevus es del 11,4% similar al la del BMES. Ninguno de nuestros pacientes falleció como consecuencia de su lesión melanocítica.

El grupo de mujeres que cumplen seguimiento es ligeramente superior al de varones lo que puede estar en relación a la menor mortalidad asociada a mujeres de nuestra muestra. (8,7% comparado a un 14,8% en varones).

Un 20% de nuestros pacientes diagnosticados de lesión melanocítica coroidea no han realizado ninguna revisan.

Motivo de consulta y patología sistémica asociada: Al ser un estudio prospectivo observacional y considerando que el nevus es una lesión asintomática, los pacientes han sido diagnosticados por presentar otra patología por la cual han acudido a consulta. La mayoría de los pacientes han sido remitidos a retina para realizar exploración de FO por patología sistémica, fundamentalmente diabetes e HTA, y en menor grado por disminución de AV. En nuestro estudio llama la atención las diferencias de motivo de consulta con respecto al sexo: La frecuencia es igual si el motivo es revisión de FO. Sin embargo las mujeres acuden con mayor frecuencia por síntomas visuales variados y los hombres por disminución de AV siendo este valor significativo.

En el estudio de Silva⁽⁶⁰⁾ con una edad media es de 53 años la prevalencia de nevus en la población diabética es alta (9,2%-12,2%) lo que se puede relacionar con método diagnóstico (UWF). Sin embargo en el NHANES⁽¹⁷⁾ no encuentran relación entre la presencia de nevus y patología sistémica incluida la diabetes.

En nuestra muestra de sujetos sin embargo un 33% de nuestros pacientes son diabéticos y un 58,2% son hipertensos. Esto es debido fundamentalmente a la recogida de la muestra dentro del estudio retrospectivo y en un ámbito hospitalario.

En nuestro grupo de sujetos un 19,3% de los pacientes presentan patología tumoral conocida (Tabla 16). El riesgo en la población <75 a en España es del 25%⁽¹⁵⁰⁾. Singh refiere un 11,4% de sujetos con antecedentes de patología oncológica⁽¹⁰¹⁾ y Callejo y col⁽¹⁵¹⁾ encuentran un 14% de tumores primarios no relacionados. La mayor incidencia está en los tumores de piel, próstata y hematológicos (un 2,2% de los pacientes y un 11,4% de todos los tumores) y cáncer de mama en el 10,2% de los tumores (2% del total de sujetos). Esta frecuencia es similar a la incidencia por localización descrita por la sociedad española de oncología medica⁽¹⁵⁰⁾ (12,9% próstata, 11,7% cáncer de mama y mas bajo para tumores hematológicos, 6,8%) Nosotros tenemos una frecuencia de cáncer de pulmón del 6,8% de todos los tumores, inferior a la incidencia del total de tumores en España donde representa el 14,4%. En el NHANES⁽¹⁷⁾ la incidencia de cáncer de piel es también alta, seguida de próstata y mama. No hay referencia de cáncer hematológico. En nuestro grupo de sujetos 2 pacientes con nevus en un ojo tenían antecedente de melanoma ocular enucleado en el otro. En tres pacientes hay melanoma cutáneo conocido.

La mayor incidencia de tumores en nuestra serie puede deberse por estar incluidos los tumores de piel y ser una población hospitalaria con mayor morbilidad.

Por lo tanto no hemos encontrado asociación entre la presencia de nevus de coroides y patología tumoral conocida. Estos mismos resultados son descritos en el NHANES⁽¹⁷⁾.

En la relación entre patología sistémica y edad solo destacar que los < 50 años tienen una menor incidencia de patología asociada y en los > 70 un 76% de los pacientes son hipertensos siendo la relación patología sistémica y edad estadísticamente significativa.

2. CARACTERÍSTICAS OCULARES

Características oculares: La afectación es similar en OD que en OI con 252/245 y tampoco hay relación entre la lateralidad y el sexo. En 13 pacientes están afectados AO (2,8). El 87% tiene un único nevus en el ojo. 6,1% tiene 2 (28 sujetos) y 1 paciente tiene 3 y otro 4.

En el BMES⁽¹⁶⁾ 92,7% unilaterales y un 7% bilaterales con distribución similar en AO. Shields ⁽³⁵⁾ tiene un 6,8% de lesiones bilaterales, siendo esta incidencia mayor en > 50 años. En nuestra serie ningún paciente < de 50 años presentaba lesión bilateral siendo todos los sujetos > de 50 años.

Graduación: En el mayor número de pacientes las lesiones asientan sobre ojos emétopes (< -1 <+1 y astigmatismos inferiores si 2 D) La frecuencia de hipermetropes es del 30% y la de miopes del 15%. En el NHANES⁽¹⁷⁾. Como significativo solo señalar un menor número de hipermetropes en < de 50 años.

Patología ocular asociada: Un 12% de los pacientes tienen DMAE un 5% glaucoma y un 4% patología vascular incluyendo retinopatía. Esta incidencia es superior a la descrita en el NHANES donde un 8,2% presentan DMAE y solo un 2,2% glaucoma. No hay diferencias en relación al sexo. La frecuencia de patología ocular esta aumentada en > 70 años siendo más marcada para DMAE y glaucoma. La pérdida de AV asociada al nevus es de 2,4% y similar en todos los grupos de edad. En el BMES⁽¹⁶⁾ no refieren pérdida de visión por el nevus y Shields⁽²⁸⁾ describe pérdida de AV en un 7%-14% siendo mayor en personas mas jóvenes.

3. CARACTERÍSTICAS DE LA LESIÓN

Localización: El 64,4 de la lesiones se localizan en área macular, arcadas y yuxtapapilares. Un 35% de las lesiones se localizan en ecuador, una frecuencia ligeramente superior a otros estudios publicados. Esto puede estar relacionado con la exploración de los pacientes con oftalmoscopia indirecta. Sumich⁽¹⁶⁾ refiere que cuando no se realiza exploración con oftalmoscopia indirecta, hasta un 25% de las lesiones pueden no ser diagnosticadas.

La mayoría de las lesiones se localizan en mácula, arcada inferior y ecuatorial inferior. Tenemos un mayor número de las lesiones localizadas en arcada y ecuatorial inferior con respecto al área superior. Estos resultados son similares al BMES y a la localización descrita por Shields. Sin embargo en otros estudios la incidencia es similar⁽⁵⁸⁾. La localización nasal en nuestro estudio es menos frecuente que en el resto.

Un 9,5% de las lesiones son yuxtapapilares con el margen tocando nervio óptico. En el MESA esta incidencia es del 3,4%.

En nuestro estudio un 24,3% de las lesiones está localizadas a menos de 3 mm de margen papilar lo que implica un factor de riesgo de crecimiento. En el BMES esta frecuencia es del 42%.

Hemos encontrado un aumento de la frecuencia de nevus (66,3%) en polo posterior (mácula y arcadas vasculares) en <50 años y una disminución de la frecuencia a nivel ecuatorial (22% frente al 40% en >50) (Tabla 32). Datos similares son descritos también por Shields⁽²⁸⁾.

Color: El nevus se define como una lesión coroidea pigmentada mayor de 0,5 mm y de color azul-pizarra o gris verdoso.

Las características del color varían dependiendo la intensidad de luz, la dilatación pupilar y las opacidades de medios. Inicialmente realizamos una diferenciación en pigmentados, mixtos y amelanóticos.

La incidencia de amelanóticos en nuestro estudio es de 1,6 muy similar al BMES (1,1%) y al MESA⁽⁵⁸⁾ (0,7%) pero inferior al estudio de Shields con 10% de lesiones amelanóticas. Brown⁽²⁹⁾ considera que la incidencia de nevus amelanóticos es baja, alrededor del 5%.

La frecuencia de nevus mixtos es de 1,6% inferior a las halladas en otros estudios: 4,5% en el BMES y 15% Shields⁽²⁸⁾.

El color gris-verdoso es más frecuente en los nevus maculares. Aunque la diferencia no es significativa las lesiones más oscuras (Gris y marrón) tienen una frecuencia superior en >70.^a y las más verdosas en <50 (Tabla 36).

Forma: La mayoría de los nevus maculares son redondos, mientras que los ecuatoriales tienden a ser mas ovalados.

En nuestro estudio la mitad de los nevus son redondos 52,5% y un 32% ovalados y solo un 15,5 irregulares unos datos similares al BES⁽¹⁴⁸⁾ y al SiMES⁽¹⁹⁾. Sin embargo en el BMES la mayoría son ovals (42,8%) y 32% son redondos. En el MESA un 39% son irregulares, superior al BMES (25,6%) y muy superior a nosotros con un 15%.

Cuando comparamos la forma con la localización obtenemos valores significativos: Mas de la mitad de los nevus maculares son redondos, los nevus ovalados se localizan con mayor frecuencia en ecuador y los irregulares son más frecuentes yuxtapapilares. El significado de estos datos precisa de una mayor evaluación. En relación con la edad encontramos una mayor frecuencia de lesiones irregulares en <50 años.

Tamaño:

De acuerdo con la clasificación utilizada en el COMS⁽³¹⁾ el nevus es una lesión corioidea melanocítica menor de 5 mm en su diámetro máximo y menor de 1 mm de altura. Los nevus corioideos grandes son poco frecuentes. En nuestra serie un 20,1% de los nevus tienen un diámetro máximo > 5 < 10 mm y un 2% mayor de 10 mm. Tenemos un 22% de lesiones con un tamaño superior a los 5 mm del COMS.

El diámetro medio de la lesión en nuestra muestra de sujetos es **de 3,6 mm** (0,7-12,1) y la superficie media de **5,7 mm²** (0,37-97,91). Estas medidas son ligeramente superiores en las retinografías con filtro rojo: 3,8 mm (0,8-12,4) para el diámetro y de 6 mm² en la superficie. Esto además se ha confirmado con el grafico de dispersión, donde vemos una concordancia baja (42,5%) con mayores diámetros para el rojo. Sin embargo en las medidas de la superficie la concordancia mejora.

Greenstein en el estudio MESA⁽⁵⁸⁾ describe un diámetro medio de 2,04 mm y superficie media 2,77 mm², muy inferior a nuestro estudio. Solo un 38,3% de las lesiones presentan un diámetro > de 2 mm, mientras que en nuestro estudio un 80% de las lesiones son > de 2 mm de diámetro máximo. En el BMES⁽¹⁶⁾ el tamaño medio, 1,25 mm, es también inferior al nuestro y solo un 1,5% lesiones tenían un tamaño superior a 4 mm. En un estudio histopatológico de Naumann⁽²⁴⁾ solo el 13% de los pacientes presentaban nevus de un diámetro superior a 5,5. Shields⁽²⁸⁾ sin embargo tiene un diá-

metro medio de 5 mm superior a nuestro estudio, lo cual es explicable al ser un centro de referencia de tumores. Sin embargo en su estudio no tienen diferencia de tamaño con respecto a la edad. **En nuestro estudio en <50 años no hay ningún nevus gigante y los mas frecuentes son pequeños y medianos. En los < de 50 años solo el 5,8% de las lesiones son >6 mm.**

Si al diagnóstico los nevus son más grandes en edades mayores indicaría que existe un crecimiento de estas lesiones a lo largo de los años o una mayor pigmentación que les hace más visibles.

Los nevus coroides gigantes son poco frecuentes. Li⁽³²⁾ presenta un estudio de 322 pacientes que aunque simulan melanoma, presentan características de lesiones crónicas: Drusas (81%) Atrofia (20%) Hiperplasia de EP (15%) y Metaplasia fibrosa (15%). En el seguimiento un 13% se malignizaron a los 5 años y un 32% a los 15. En su estudio representan el 8% de todas las lesiones. La mayor incidencia de nevus gigantes en esta serie esta en relación con ser un centro de referencia de tumores y estas lesiones son con frecuencia diagnosticadas como melanomas.

NEVUS GIGANTES								
Localización	Seguimiento	Drusas	LSR	PigNar	Atrofia	Metaplasia	Altura	Melanoma
Macular	1 año	No	Si	Si	No	No	2,2 m	Si - BT
Macular	1 año: Exitus	Si	No	No	Si	No	-----	-----
Yuxtapapilar	2 años	Si	No	No	No	No	0 mm	-----
Ecuatorial	8,5 años	Si	No	No	Si	Si	2 mm	-----
Ecuatorial	7 años: No	Si	No	No	No	Si	-----	-----
Ecuatorial	8 años: No	Si	No	No	Si	Si	1,7	-----
Ecuatorial	14 años	Si	No	No	Si	No	0.5	-----
Ecuatorial	1 año	Si	No	No	No	No	2,7	Si BT
Ecuatorial	5 años: Exitus	Si	No	No	Si	No	-----	-----
Ecuatorial	4 años: No	Si	No	No	Si	Si	-----	-----

Tabla 99

De los 10 nevus gigantes de nuestra serie (Un 2% del total de nevus) 7 son ecuatoriales-periféricos, una proporción muy superior a la que corresponde a la localización de los nevus y uno es yuxtapapilar. En el estudio de Li⁽³²⁾ el mayor numero de casos se localizaban de afectan mácula.

En nuestro caso un 90% de los pacientes tienen drusas, Li (81%). Solo 1 paciente presentaba LSR y pigmento naranja y 3 pacientes una altura \geq a 2 mm.

En nuestro caso solo 2 lesiones presentan atrofia importante y 4 presentan metaplasia en una proporción superior al estudio de Li. En nuestro caso 2 pacientes fallecieron en el seguimiento por otras causas no relacionadas y 2 pacientes fueron tratados como melanomas pequeños, un caso por la altura y el otro por más de 4 factores de riesgo.

Por lo tanto la incidencia conocida de melanomas en nuestra serie de nevus gigantes es del 20%. El resto de pacientes (6) siguen en revisiones y tiene un seguimiento superior a los 4 años.

Alteraciones en la superficie del nevus:

Drusas: Un 51,1% de nuestros pacientes presentan drusas. Son más frecuentes en los nevus grandes (85,4%) y aparecen en el 100% de los nevus gigantes. Esta incidencia es superior al estudio MESA en el cual las drusas solo aparecen en el 28,8% y similar al BMES.

La presencia de drusas está en relación con la edad al diagnóstico: 23% en <50 años frente al 60% en > 70 : $p < 0,001$. Estos resultados son similares a Shields⁽³⁵⁾ que encuentra un 11% de drusas en menores de 20 años y un 58% en mayores de 50 años. En el estudio de Gordon-Shaag⁽²⁰⁾ con edad media de 23,5 años solo un 2% de las lesiones tienen drusas. El estudio BES tiene una incidencia de drusas del 13%.

Las drusas son más frecuentes en los nevus ecuatoriales (65,5%) que en los maculares (40%) $p < 0,001$. Esta asociación no ha sido descrita en otros estudios publicados.

Las drusas son más frecuentes en nevus más grandes: 42% en <5 mm frente al 84% >5 mm siendo $p < 0,001$. Sumich⁽¹⁶⁾ tiene unos resultados similares.

En nuestra muestra la presencia de drusas se asocia a nevus grandes, ecuatoriales y en sujetos de más edad.

Metaplasia y alteraciones de EP: Solo están presentes en el 9,3% de las lesiones y su frecuencia está en relación con la edad. Este dato es similar al resto de los estudios y está en relación con la compresión crónica de coriocapilar y EP por la lesión.

Pigmento naranja: Los acúmulos de pigmento naranja aunque más frecuentes en el melanoma también pueden estar presentes en los nevus. En nuestra serie solo se han visto en 8 pacientes 1,6%, con una frecuencia inferior en los >70 años. Estos resultados por edad son similares a Shields aunque en su serie la frecuencia es superior (6%-10%).

El pigmento naranja es un signo de disfunción de EP y puede ser un signo precoz de transformación maligna. En las lesiones amelanóticas la lipofuchina se manifiesta como un acúmulo pigmentado igual que en las metástasis.

Líquido subretiniano: Presente en 11 pacientes (2,2%). Es más frecuente en <50 años y no está presente en pacientes >70 años, aunque no es estadísticamente significativo. El LSR puede desaparecer espontáneamente, incluso en lesiones melanocíticas de riesgo⁽¹⁵²⁾. Shields lo describe en un 9-15% de sus lesiones y es también inferior en > de 50 años.

Membrana neovascular subretiniana (NVS): Presente solo en 5 pacientes en nuestro estudio (1%). Shields describe una incidencia de solo 0,58% en una serie de 3422⁽³⁵⁾.

No hay predilección por la localización: En 2 casos asociada a nevus macular. 2 casos yuxtapapilar y una lesión polipoidea en nevus a nivel de arcada inferior.

En las NVS maculares un caso fue tratado con TFD con mal resultado funcional y en otro caso con TTT también con mala función visual final. En las yuxtapapilares un caso fue tratado con AntiVEGF con buena respuesta sin pérdida visual y en la otra extensión macular con fibrosis. Papastefanou⁽⁵¹⁾ presenta 17 NVC asociadas a nevus vistos en el Moorfields Eye Hospital entre el 2009 y 2012 tratados con Anti-VEGF con mejoría anatómica y funcional en el 66% de los ojos. Con los antiangiogénicos en el Bascon Palmer⁽⁴³⁾ obtienen buenos resultados en el tratamiento de las MNV asociadas a nevus.

En todos nuestros pacientes el tamaño del nevus es >2 y < de 5, tamaño mediano, y ninguno presentó crecimiento. No se considera factor de riesgo de crecimiento⁽⁴⁵⁾.

Halo névico: En nuestra serie 8 sujetos (1,6%) presentan halo névico siendo la distribución similar en relación con la localización, edad y sexo. Shields⁽²⁸⁾ tiene una incidencia menor del 4,7%. Por localización excepto una paciente superior a mácula el resto se localizan a nivel de arcadas y 5 lesiones son ecuatoriales.

En un estudio de 150 pacientes con halo⁽³⁶⁾ la frecuencia fue superior en mujeres pero al igual que en nuestro estudio solo un 13% se localizan en mácula.

4. VALOR DE LAS TÉCNICAS DE EXPLORACIÓN PARA DETECTAR CRECIMIENTO Y FACTORES DE RIESGO

Se han valorado las pruebas de imagen para definir las características de la lesión, el crecimiento y los factores de riesgo de crecimiento. Todos los estudios de prevalencia y los retrospectivos que se han publicado están basados sobre diversas técnicas de imagen, fundamentalmente la retinografía color de los 50ª centrales de la retina.

La fotografía de FO con retinógrafo convencionales ha sido hasta hace unos años el Gold estándar en el seguimiento de las lesiones melanocíticas coroideas. Si utilizamos todas las técnicas de imagen de las que disponemos en la actualidad (Retinografía color, filtros rojo y verde, AF, OCT) podemos acercarnos al diagnóstico de la lesión y así determinar los factores de riesgo, el crecimiento y la probabilidad de riesgo de malignización, pudiendo realizar un diagnóstico precoz y disminuir el riesgo de metástasis asociadas a la lesión. Las nuevas técnicas de retinografía de campo amplio nos muestran una imagen de 200° de retina además de filtros (FR y FV) y AF lo que va a permitir un mayor conocimiento de las lesiones melanocíticas coroideas⁽⁵⁹⁾.

Tenemos que tener presente que un mal alineamiento de las cámaras, mala dilatación pupilar y opacificación de medios puede alterar las características y los límites de las lesiones⁽¹⁵³⁾.

Valoración de las retinografía para definir la lesión: Grado de reflectancia intrínseca para el filtro rojo y filtro verde y grado de AF intrínseca para la AF.

	AMELANOTICOS	PIGMENTADOS	MUY PIGMENTADOS
COLOR	Amarillo/cremoso	Marrón-verdoso	Gris-pizarra
FILTRO VERDE	Hiperreflectivos	Isorreflectivos	Iso/hiporreflectivos
FILTRO ROJO	Hiperreflectivos	Hiporreflectivos	Hiporreflectivos
AUTOFLUORESCENCIA	Hiperreflectivos	Isorreflectivos	Iso/Hiporreflectivos

Tabla 100: Características intrínsecas de las lesiones con los diversos filtros

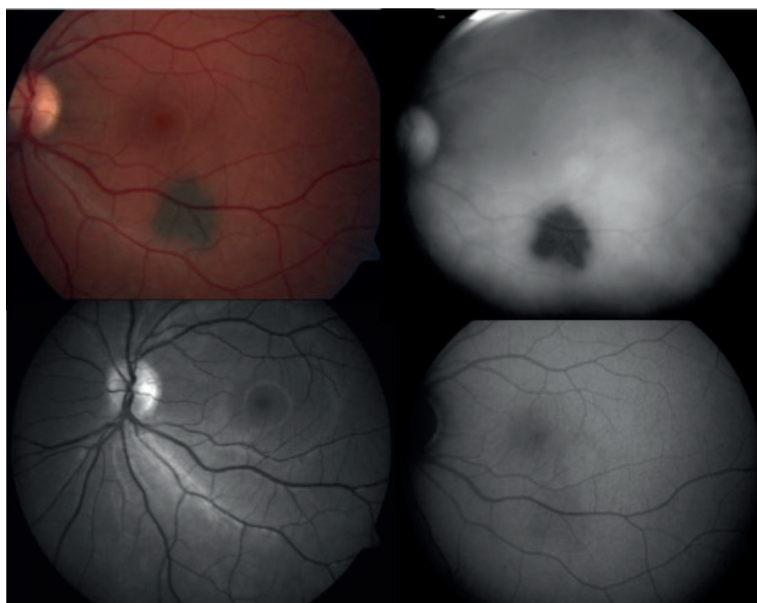


Fig. 107. Nevus pigmentado gris verdoso bien definido en color y filtro rojo. Isofluorescente para el verde. Ligeramente hipoAF.

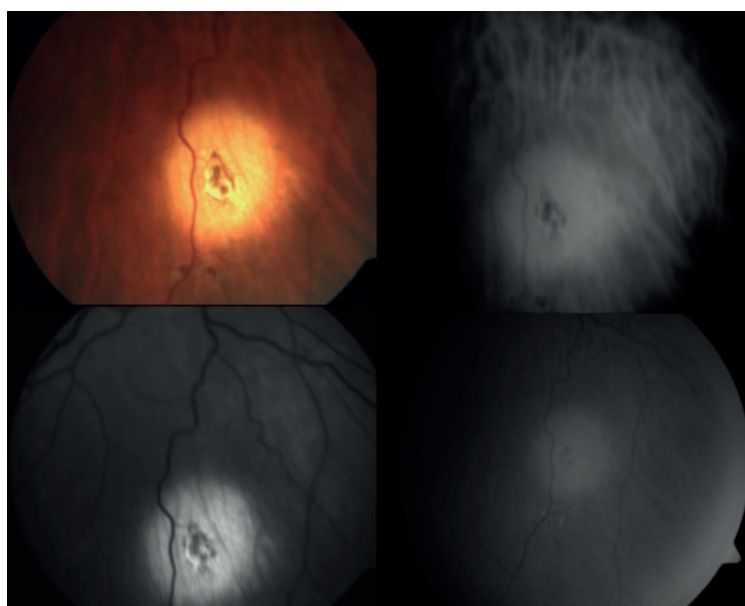


Fig. 108. Nevus amelanótico con cambios en la superficie. Hiperfluorescente con filtro rojo, verde, HiperAF y con zona hipofluorescente central asociada a atrofia.

Como vemos en las Figs. 107 y 108 la reflectancia y la fluorescencia intrínseca son diferentes con cada una de las técnicas y también varía con la pigmentación de la lesión.

En nuestro estudio un 83,3% de los nevus amelanóticos son hiporefectivos con **filtro verde**. Un caso es isorefectivo por ser débilmente pigmentado. El 8% de las lesiones pigmentadas son hiporefectivas en parte o en toda su extensión y corresponde más a lesiones densamente pigmentadas. El resto, 89,6% son Isorefectivas. Estos datos son similares a los descritos por Saari⁽⁵⁷⁾ con un 85% isorefectivos, un 15% hiporefectivos correspondientes a nevus muy pigmentados. **Las imágenes con filtro verde no son eficaces para definir la presencia de un nevus.**

Con filtro rojo el 98,3% de nuestras lesiones son hiporefectivas (excepto los amelanóticos) manifestándose como una lesión negra de bordes moderados o bien definidos ligeramente más grandes que la imagen en color. En el estudio de Saari el porcentaje es similar (97%). **Todas las lesiones melanocíticas coroides pigmentadas benignas se manifiestan como hiporefectivas con filtro rojo, lo que le convierte en el mejor procedimiento de imagen para valorar la presencia del nevus.**

Saari⁽⁵⁷⁾ describe para los nevus pigmentados un patrón de: visible con color, no visible con verde y lesión negra con rojo y para los amelanóticos como: visible con color, hiporefectiva más clara con verde e hiporefectiva leve con manchas oscuras con rojo, similar a los patrones hallados en nuestro estudio. Los nevus amelanóticos son visibles con las 3 técnicas. Los pigmentados fundamentalmente con color y filtro rojo.

Autofluorescencia: Los nevus coroides son por definición IsoAF o HipoAF lo que les diferencia de los melanomas que tienden a presentar una hiperAF moderada. Shields en 64 casos⁽³⁴⁾ 56% son hipoAF, 19% IsoAF y 25% HiperAF donde se encuentran también los amelanóticos. Cambios en la AF se deben a la presencia de alteraciones de EP: Atrofia, LSR y pigmento naranja que dependiendo de su extensión van a condicionar la AF de la lesión. Por localización encuentra una mayor incidencia de HipoAF en nevus maculares. No encontramos diferencia entre la AF intrínseca y el tamaño de la lesión. En relación con la localización los nevus ecuatoriales son más HipoAF. Los melanomas coroides tienen aumentada la autofluorescencia por la presencia de LSR y pigmento naranja agrupado, lo que le da una característica que la distingue del nevus^(68,106,154).

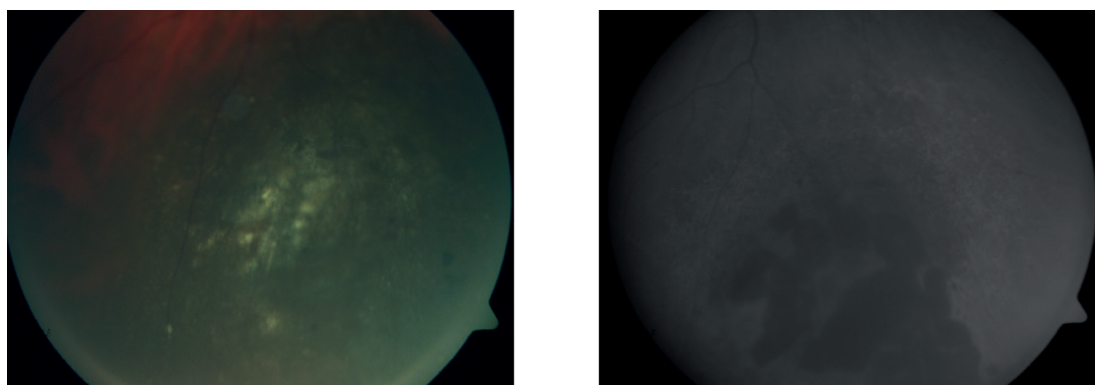


Fig. 109. Nevus gigante/melanoma pequeño con su característica isoAF y múltiples focos de HiperAF moderada por drusas y con HipoAF por atrofia y metaplasia.

Valoración de las técnicas de imagen de retina para definir los límites y las alteraciones en la superficie del nevus

		LIMITES	DRUSAS	EP	PIG NARJ	LSR
COLOR	497	100%	51,10%	9%	1,60% - (8)	0,8% - (4)
FILTRO ROJO	477	100%	42%	9,50%	1,4 % - (7)	0,2% - (1)
FILTRO VERDE	249	14%	45%	14%	NV	NV
AUTOFLUORESCENCIA	166	26,50%	46,90%	28,30%	4,2% - (7)	3% - (5)

Tabla 101: Frecuencias de visualización de las características de todos los nevus con filtros

Como podemos ver en la tabla 101 los **límites** de la lesión se ven en el 100% de las imágenes obtenidas con color y filtro rojo. El filtro verde y la AF no son técnicas válidas para definir los límites en las lesiones estudiadas.

Con la retinografía en color hay un 20% de lesiones con los límites mal definidos. Y casi el 50% de las lesiones se ven de forma moderada. Para el filtro rojo el 72% se definen bien los límites y solo en el 4,8 tiene una definición pobre. Con el verde se visualizan solo el 14% y la mayoría con una definición pobre. La autofluorescencia no es una técnica eficaz para definir los límites, a pesar de que un 56% son HipoAF, no se definen los límites más que en el 26,5% y la mayoría (19,3%) de forma pobre. Estos resultados son similares a los obtenidos por Zapata⁽⁶¹⁾ con UWF.

Con respecto a las **drusas** es muy similar el porcentaje de drusas que se visualizan con cada técnica. Si un 51,1% del total de nuestros pacientes tiene drusas que se visualizan con la retinografía en color, la mayoría con una definición buena. Con el resto de las técnicas se visualizan similar pero con una definición moderada y pobre para el FR y FV y fundamentalmente pobre para la AF. Cuando comparamos los tamaños de las drusas y como se ven con AF vemos que un porcentaje de drusas pequeñas y medianas no se ve (20,8% y 26,3%) y las que se ven lo hacen con una definición pobre. Todas las drusas grandes se ven aunque de forma pobre y moderada con un 20% con buena definición. Estos resultados son similares a los descritos⁽¹⁵⁴⁾.

Un 9,3% del total de las lesiones tiene **alteraciones de EP** visibles. Esta frecuencia aumenta hasta un 28,3% en las lesiones exploradas con AF, con una frecuencia superior al resto de las técnicas.

El **pigmento naranja** es visible en 1,6% de todas las lesiones estudiadas. Un total de 8 pacientes presentan acúmulos de lipofuchina y se visualiza de forma similar a pesar de que la incidencia es mayor para la AF al ser una prueba mas reciente. Todos los pacientes que presentan pigmento naranja siguen en revisión.

El **LSR** está también presente en 8 pacientes de los cuales sólo 5 están en revisión. La AF es la técnica que lo visualiza en todos los pacientes.

Sobre un total de 132 pacientes en los que se han realizado las 4 técnicas podemos ver que los límites se definen con el color y el filtro rojo, las alteraciones de EP mejor con la AF, las drusas y el pigmento naranja similar con las diversas técnicas y en esta muestra el LSR solo es visible con AF.

n=132	LÍMITES	DRUSAS	PN	EP	LSR
COLOR	132 (100%)	71 (53.8%)	6 (4.5%)	20 (15.2%)	
ROJO	132 (100%)	59 (44.7%)	6 (4.5%)	22 (16.7%)	
VERDE	10 (7.5%)	62 (47%)		20 (15.2%)	
AF	32 (24.2%)	60 (45.5%)	6 (4.5%)	38 (28.8%)	4 (3%)

Tabla 102: Visualización de las características del nevus en una muestra que tiene todas las pruebas realizadas: n=132

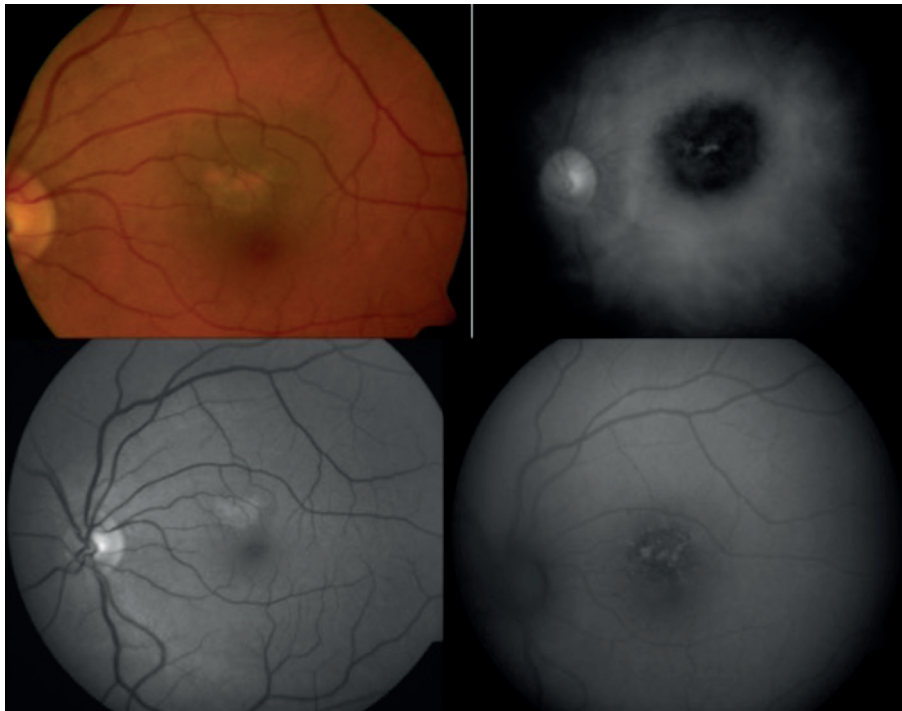


Fig. 110. Definición de las manchas anaranjadas.

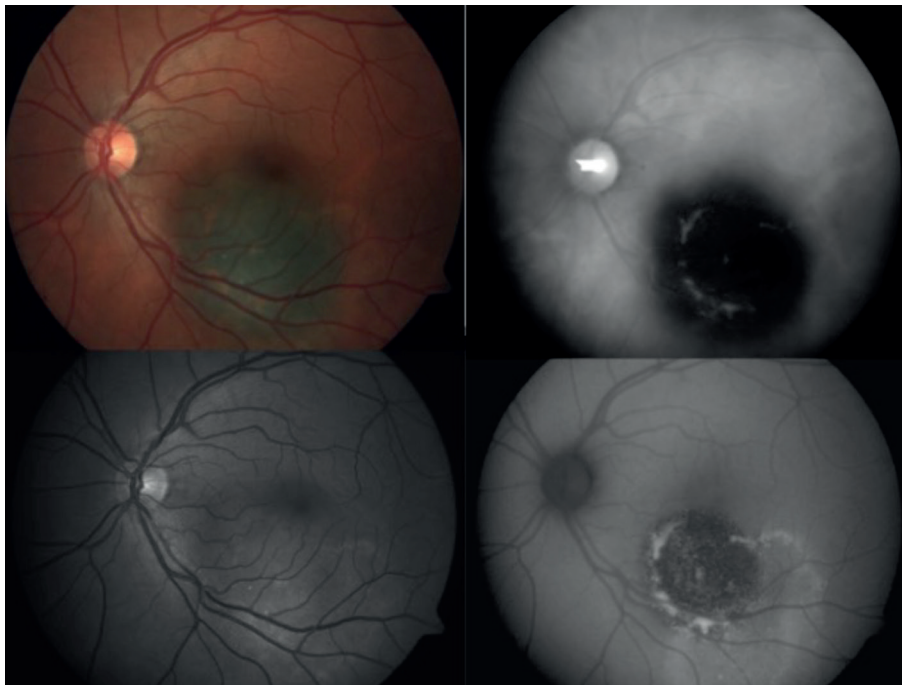


Fig. 111. Definición de la lesión, LSR, y pigmento naranja.

Saari⁽⁵⁷⁾ con la combinación de retinografía color, filtro verde y filtro rojo logra hacer el diagnóstico en el 98,2 % de una serie de pseudomelanomas. Reznicek⁽⁶³⁾ en un estudio similar obtiene resultados afines a los nuestro con imágenes de campo amplio (Optomap) y considera el uso de estas técnicas de imagen como herramienta diagnóstica apropiada para diferenciar las lesiones melanocíticas coroideas benignas y malignas.

El uso combinado de las técnicas de imagen ayuda al diagnóstico y seguimiento en los límites y los cambios en la superficie de la lesión.

Estudio de concordancia y asimetría entre la retinografía color y filtro rojo; Color y filtro verde; color y AF para valorar los límites, las drusas, alteraciones de EP y pigmento naranja

Hemos realizado el estudio de concordancia y el test de asimetría de Mc Nemar entre las diversas técnicas de imagen y así confirmar con estudios estadísticos los resultados obtenidos en la valoración de los límites de la lesión, drusas, alteraciones de EP, pigmento naranja y LSR. Hemos utilizado para este estudio las variables cualitativas de 0 = No visible; 1 = Pobremente visible; 2 = Moderadamente visible; 3 = Bien visible obtenidas en la valoración de las lesiones con las imágenes de fondo de ojo.

➤ ESTUDIO DE CONCORDANCIA ENTRE RETINOGRAFIA COLOR Y FILTRO ROJO

En la valoración de los límites entre el color y el filtro rojo nos encontramos con una concordancia baja (k 0,18) y un test de asimetría estadísticamente significativo a favor del filtro rojo: **Con esto podemos afirmar que en nuestro estudio el filtro rojo es una prueba de imagen superior a la retinografía en color para valorar los límites de las lesiones melanocíticas coroideas.**

En el estudio de concordancia entre el color y el filtro rojo para valorar las drusas nos encontramos con una concordancia moderada (k 0,438), pero el test de Mc Nemar es estadísticamente significativo para el color: **La retinografía color en nuestro estudio es superior al filtro rojo para definir la presencia de drusas.**

En el estudio de concordancia entre el color y el filtro rojo para valorar alteraciones de EP y el pigmento naranja, la concordancia es buena con un test de asimetría no significativo lo que indica que la discrepancias están en ambos lados: **La retinografía color y con filtro rojo tiene un valor similar para definir las alteraciones de EP y pigmento naranja en nuestra muestra.**

A la hora de valorar el LSR, con un número de casos bajos, nos encontramos con una concordancia pobre y una discrepancia a favor del rojo aunque no es significativo: **Ambas técnicas tienen una definición pobre para valorar el LSR en nuestro estudio.**

➤ ESTUDIO DE CONCORDANCIA ENTRE RETINOGRAFIA COLOR Y FILTRO VERDE

En la valoración de los límites entre el color y el filtro verde nos encontramos con una concordancia muy pobre ($k\ 0,007$) y un test de asimetría estadísticamente significativo a favor del color: **Con esto podemos afirmar que en nuestro estudio la retinografía color es una prueba de imagen superior a la retinografía con filtro verde para valorar los límites de las lesiones melanocíticas coroideas.**

En el estudio de concordancia entre el color y el filtro verde para valorar las drusas nos encontramos con una concordancia moderada ($k\ 0,560$), pero el test de Mc Nemar es estadísticamente significativo para el color: **La retinografía color en nuestro estudio es superior al filtro rojo para definir la presencia de drusas.**

La concordancia al valorar las alteraciones de EP es débil ($k\ 0,345$) con un test de asimetría significativo lo que indica que la discrepancias están a favor del color: **La retinografía color tiene un valor ligeramente superior al filtro verde para las alteraciones de EP en nuestra muestra.**

➤ ESTUDIO DE CONCORDANCIA ENTRE RETINOGRAFIA COLOR Y LA AUTOFLUORESCENCIA

En la valoración de los límites entre el color y la autofluorescencia nos encontramos con una concordancia mala ($k\ 0,004$) y un test de asimetría estadísticamente sig-

nificativo a favor de la retinografía en color: **La retinografía color es muy superior a la autofluorescencia para valorar los límites de los nevus.**

En el estudio de concordancia entre el color y la autofluorescencia para valorar las drusas la concordancia es débil (k 0,349), con un test de asimetría estadísticamente significativo para el color: **La retinografía color en nuestro estudio es superior a la autofluorescencia para definir la presencia de drusas.**

La concordancia al valorar las alteraciones de EP es débil (k 0,371) con un test de asimetría estadísticamente significativo con mayor visibilidad de las lesiones de EP con la autofluorescencia: **La Autofluorescencia es superior a la retinografía color para valorar las alteraciones de EP en nuestro estudio.**

La concordancia al valorar pigmento naranja es buena (k 0,853) con un test de asimetría no significativo lo que indica que no hay asimetría y se ve similar con ambas técnicas: **La retinografía color y la autofluorescencia tienen un valor similar para definir el pigmento naranja en nuestra muestra.**

➤ ESTUDIO DE CONCORDANCIA ENTRE RETINOGRAFIA CON FILTRO ROJO Y AUTOFLUORESCENCIA

En la valoración de los límites entre el filtro rojo y la autofluorescencia nos encontramos con una concordancia pobre (k 0,004) y un test de asimetría estadísticamente significativo a favor de la retinografía con filtro rojo: **La retinografía con filtro rojo es muy superior a la autofluorescencia para valorar los límites de los nevus.**

En el estudio de concordancia entre el filtro rojo y la autofluorescencia para valorar las drusas la concordancia es moderada (k 0,412), con un test de asimetría estadísticamente significativo para el filtro rojo: **La retinografía con filtro rojo en nuestro estudio es superior a la autofluorescencia para definir la presencia de drusas.**

La concordancia al valorar las alteraciones de EP es débil (k 0,378) con un test de asimetría estadísticamente significativo con mayor visibilidad de las lesiones de EP con la autofluorescencia: **La Autofluorescencia es superior a la retinografía con filtro rojo para valorar las alteraciones de EP en nuestro estudio.**

La concordancia al valorar pigmento naranja es buena ($k 0,706$) con un test de asimetría no significativo lo que indica que no hay asimetría y se ve similar con ambas técnicas aunque no es muy valorable por el poco valor de la muestra: **La retinografía con FR y la autofluorescencia tienen un valor similar para definir el pigmento naranja en nuestra muestra.**

No hay descrita en la bibliografía estudios de concordancia de las diversas técnicas con las características del presente estudio.

Saari et al.⁽⁵⁷⁾ realizan un estudio de lesiones pigmentadas sospechosas de melanoma, con técnicas de imagen digital (Color, filtro verde y filtro rojo) y comparan los resultados con referencia estándar (Oftalmoscopia, imagen digital, Eco y AFG). Tiene una sensibilidad del 85,7% y especificidad 99% con un índice de concordancia alto 0,847 para detectar melanomas pequeños cuando se compara con el estudio completo de la lesión. Además con técnica de sustracción valora el crecimiento de las lesiones.

VALOR añadido de la OCT y comparación con las 4 técnicas de imagen digital de fondo de ojo

La OCT se ha realizado en 172 (34,6%) lesiones y no hemos realizado estudios de concordancia al no poder hacer las valoraciones cualitativas con los mismos criterios que hemos hecho en las retinografías.

La nueva tecnología de OCT va a permitir en un futuro hacer una valoración mas precisa de los límites, altura y características de las lesiones melanocíticas. En este estudio hemos valorado la presencia de drusas, alteraciones de EP y LSR.

n=142	COLOR	ROJO	AF	OCT
LÍMITES	142 (100%)	142 (100%)	38 (26,8%)	NV
DRUSAS	81 (57%)	69 (48,6%)	68 (47,9%)	52 (36,6%)
PN	7 (4,9%)	7 (4,9%)	7 (4,9%)	NV
EP	20 (14,1%)	24 (16,9%)	41 (28,9%)	35 (24,6%)
LSR	1 (0,7%)		5 (3,5%)	8 (5,6%)

Tabla 103: Impacto de las técnicas principales para definir las lesiones

En este estudio comparativo de las 4 técnicas realizadas a todo los pacientes (n = 142) vemos: Los límites se definen con el color y el filtro rojo; las drusas similar aunque ligeramente mas con color y menos con OCT; el pigmento naranja similar, no lo tenemos valorado con OCT; las alteraciones de EP con AF y OCT y el LSR fundamentalmente con OCT.

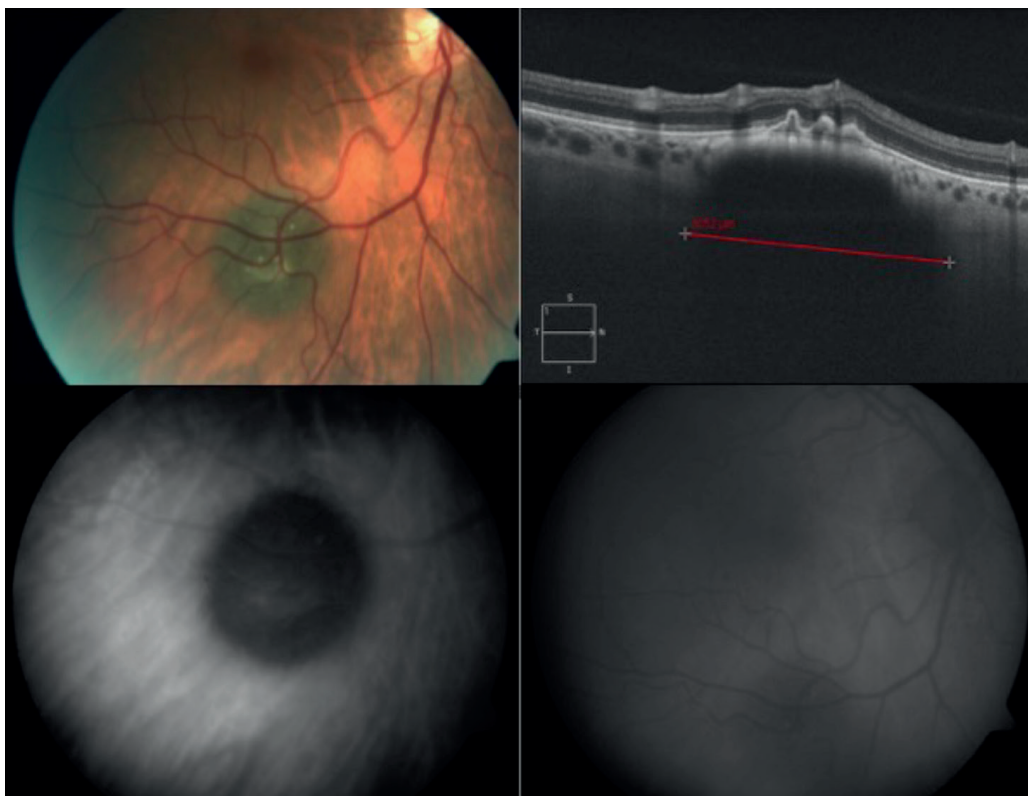


Fig. 112. Imágenes de un nevus corioideo con Retinografía color, OCT, Filtro rojo y AF con presencia de drusas visibles en color, OCT y filtro rojo.

La OCT nos ha valorado en el 100% la presencia de LSR (9 pacientes). Las drusas se ven en un porcentaje inferior al color, rojo y AF. Es similar a la AF para valorar las alteraciones de EP. Es la única prueba que nos pone de manifiesto los cambios intraretinianos sobre la lesión⁽⁷⁹⁾.

Por lo tanto en nuestro estudio la OCT ha sido la herramienta diagnóstica más válida para definir la presencia de LSR en las lesiones melanocíticas corioideas.

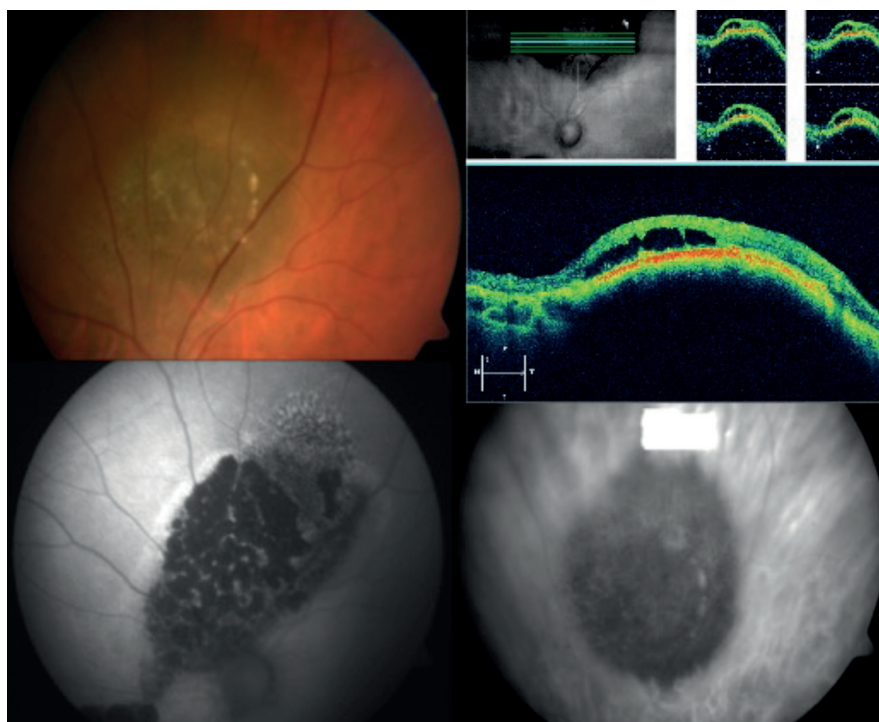


Fig. 113. Lesión melanocítica coroidea de riesgo con la presencia de atrofia 2.º a LSR antiguo, atrofia sobre la superficie de la lesión, manchas anaranjadas y cambios degenerativos crónicos sobre la superficie del nevus.

VALOR de la AFG y ICGA y ECO como complemento en el diagnóstico de las lesiones melanocíticas

Se ha realizado AFG en 89 lesiones (17,9%) como complemento al estudio de la lesión o bien por otras patologías asociadas. En la AFG también podemos definir la fluorescencia intrínseca de la lesión. La mayoría de las lesiones (70,8%) son hipofluorescentes por un efecto pantalla sobre la coriocapilar. Sin embargo hasta un 27% pueden ser isofluorescentes por localizarse en coroides externa y no estar comprometida la coriocapilar.

Un 48,9% presentan alteraciones asociadas al nevus. La más frecuente es la hiperfluorescencia moteada puntiforme sobre la superficie del nevus (pinpoint) producida por defectos a nivel de EP o por desprendimiento seroso antiguo.

La AFG también nos ha servido para valorar la presencia de MNV subretiniana asociada al nevus, presente solo en 5 pacientes (1%), no siendo considerada factor de

riesgo ni esta asociada a crecimiento de la lesión en ninguno de nuestros pacientes. La AFG aislada no es válida para el diagnóstico de las lesiones melanocíticas⁽⁷⁰⁾.

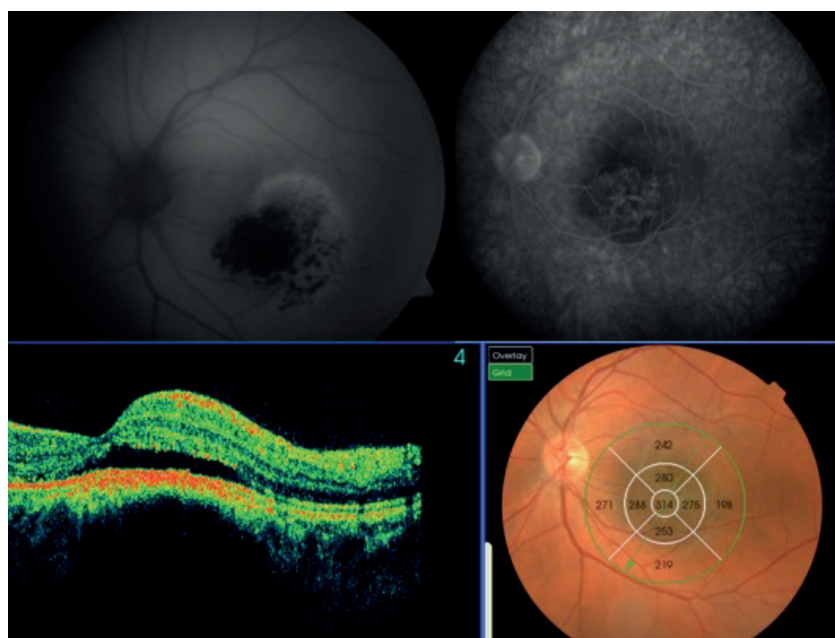


Fig. 114. Imagen Pinpoint que identifica la presencia de LSR.

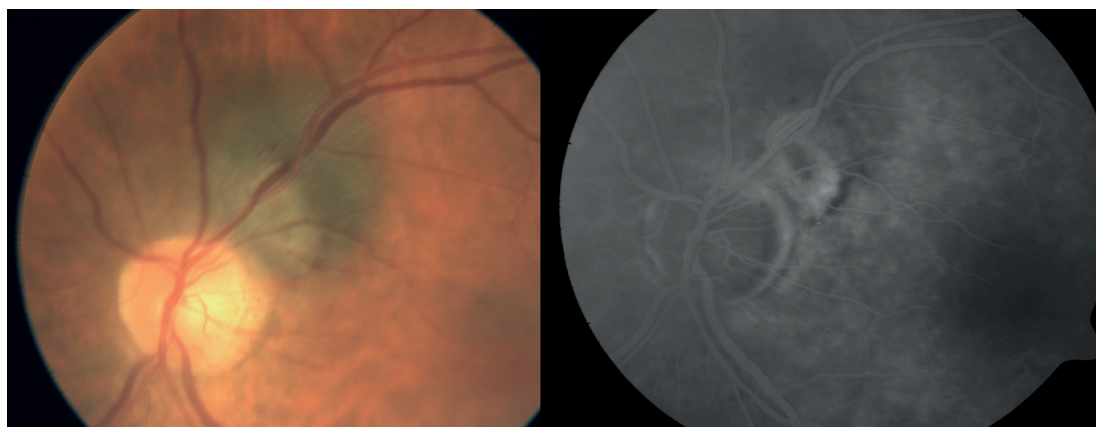


Fig. 115. MNVS sobre el nevus coroideo.

La AFG en nuestro estudio ha sido válida para diagnosticar la pérdida de AV asociada al nevus por atrofia, LSR o NVS.

Se ha realizado ICGA solamente en un 3,4% (17 pacientes) de las lesiones, en todos los casos asociada a la AFG.

La ICGA no es una prueba de imagen indicada para la valoración de los factores de riesgo de crecimiento en las lesiones melanocíticas aunque si puede tener significado pronóstico⁽¹⁵⁵⁾. Sin embargo Mueller y col.⁽⁷²⁾ encuentran con Angiografía Confocal con Verde Indocianina patrones complejos de microcirculación en lesiones melanocíticas coroideas con crecimiento del tumor.

Nosotros la hemos realizado junto con la AFG en 17 pacientes, y en 12 de ellos para estudio del nevus coroideo. En 3 de estas lesiones se confirmó la presencia de NVC (2 casos con polipoidea alrededor del nevus) (Fig. 116). Tres lesiones estaban consideradas como de riesgo. En un nevus de riesgo la lesión no presento alteraciones y en dos sospechas de melanoma pequeño en uno a lesión fue hipofluorescente sin alteraciones y en otra confirmó la sospecha de melanoma por el patrón vascular de doble circulación intralesional. En resto de lesiones se comportaron como hiporeactivas de límites definidos. Kubcka-Trzaska⁽¹⁵⁶⁾ encuentra alteraciones con vascularización intrínseca anómala en un 32% de tumores coroideos pequeños lo que sugiere melanomas.

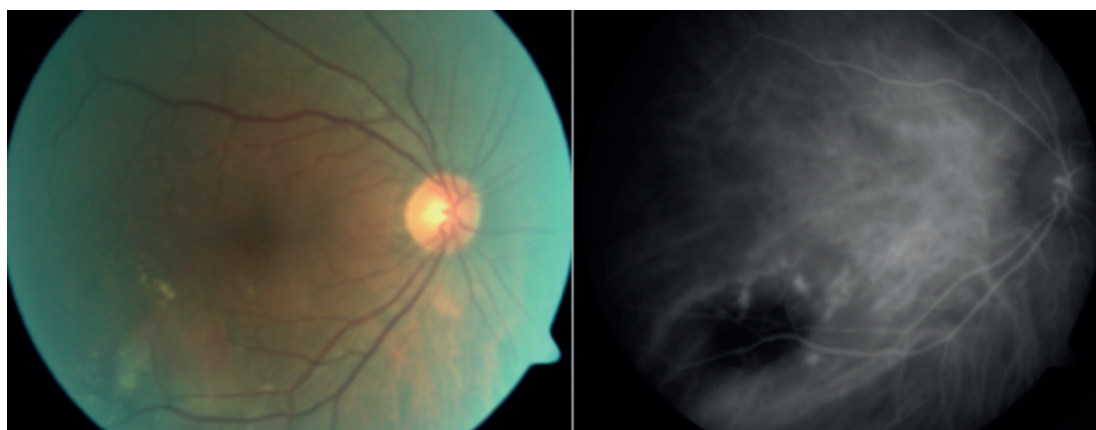


Fig. 116. Vasculopatía polipoidea asociada a un nevus coroideo.

Hemos encontrado una única lesión con patrón de microcirculación en una lesión melanocítica coroidea y ha ayudado a confirmar la sospecha de melanoma pequeño e indicar su tratamiento (Fig. 117).

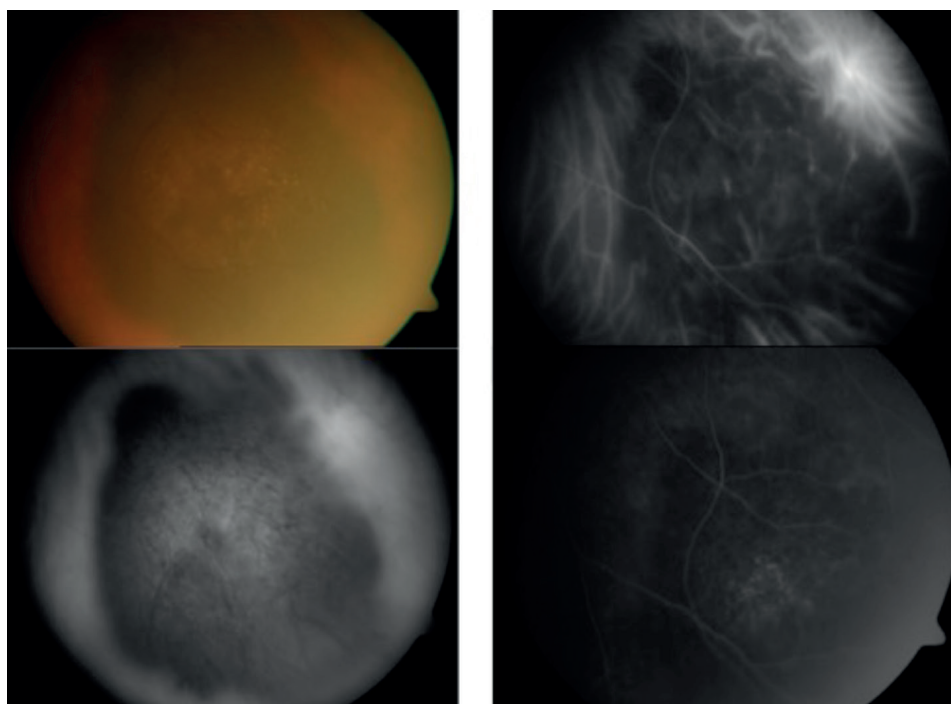


Fig. 117. Lesión melanocítica de riesgo con patrón de doble circulación en ICGA

La ICGA en nuestro estudio nos ha servido para confirmar el diagnóstico de nevus amelanótico, visualizar una polipoidea asociada al nevus y confirmar la sospecha de melanoma por la presencia de patrón vascular intratumoral.

La ecografía sigue siendo la técnica indicada para valorar la altura de la lesión y para poder evaluar el riesgo de transformación a melanomas⁽¹⁵⁷⁾. Kaiserman encuentra una evolución a melanoma en el 10,3% de nevus sospechosos que presentan una altura mayor de 1 mm y DMax mayor de 7 mm.

En nuestro estudio solo se realizó Ecografía a los pacientes que presentaban altura manifiesta en la primera exploración o sospecha de aumento del grosor en el seguimiento. De los 14 pacientes que tenían una altura superior a 1 mm, en solo 5 era superior a 2 mm (<2,5 mm): Por lo tanto un 1% de nuestras lesiones presentan factor de riesgo por altura mayor de 2 mm. De los 5 pacientes 3 eran tamaño mayor de 6 mm y 2 mayor de 10 mm de diámetro máximo. En un caso se trata como melanoma y, otro caso falleció por otra causa y los 3 restantes siguen en revisiones cada 3-6 meses.

5. CRECIMIENTO Y FACTORES DE RIESGO DE CRECIMIENTO

Un 7,6% de los nevus coroideos estudiados han presentado crecimiento. Esta frecuencia es similar a la del BES⁽¹⁴⁸⁾ que utilizan criterios afines para definir crecimiento. Mashayekhi y col⁽¹⁵⁾ tiene un 31% de aumento del tamaño de los nevus sin signos de transformación maligna. En nuestro estudio de las 24 lesiones que han crecido 14 no tenían factores de riesgo. Y 81 lesiones que tenían al menos 1 factor de riesgo no han tenido crecimiento.

Hemos estudiado la frecuencia de los factores de riesgo y su distribución por grupos de edad. El factor mas frecuente es la ausencia de halo, seguido de la ausencia de drusas y de la localización <3 mm de papila (Tabla 89).

Hemos estudiado la frecuencia de factores de riesgo agrupados en las lesiones. Si consideramos todos los factores (TFSOMUHHD), solo 6 lesiones no tienen factores de riesgo. Si estudiamos solo los factores principales (TFSOM) 17 lesiones (3,4%) de tienen 2 o más factores con el consiguiente riesgo de crecimiento y metástasis. 2 casos han sido remitidos a tratamiento con el diagnóstico de melanoma pequeño, un paciente no acude a las citas, otro falleció por otra causa y el resto sigue en revisiones cada 3-6 meses.

Se realiza también un estudio de la frecuentación de las distintas combinaciones de factores de riesgo (Tablas 92 y 93). No se realiza estudio con multivariantes por la baja frecuentación de los datos. Si podemos ver que el valor que más se combina es la ausencia de halo névico, seguido de la ausencia de drusas y la localización.

Shields⁽³⁸⁾ describe el riesgo de crecimiento en relación con los factores de riesgo y encuentra un 4% si no hay FR, un 36% para un factor. La presencia de 3 o más factores tiene un 59% de posibilidades de crecimiento en 5 años.

Relación de factores de riesgo con datos demográficos: Hemos estudiado la relación entre la presencia de factores de riesgo y datos demográficos y del nevus (Tabla 94): No existe relación entre la presencia de factores de riesgo y el sexo, edad, ojo

afectado, patología sistémica o motivo de consulta. La frecuencia de factores de riesgo está ligeramente disminuida para >70 años.

Relación de factores de riesgo con datos de la lesión: No hemos hallado relación con el ojo afectado y patología ocular (Tabla 95). Sin embargo si hay una mayor frecuencia de lesiones de >5 mm que presentan 2 o más factores de riesgo y también hay mayor número de nevus irregulares con factores de riesgo. La localización yuxtapapilar también tiene aumentado la frecuencia de factores de riesgo.

Riesgo relativo de crecimiento y factores demográficos

Encontramos que la sola presencia de factores de riesgo tiene un RR estimado de crecimiento de 1,74. Si hay 1 factor de riesgo principal el RR 1,06, con un intervalo de confianza malo (IC 0,82-3,48) y una P no significativa. **Sin embargo cuando hay 2 o más el riesgo aumenta: RR 4,96** (IC 2,05-12,09) y una p-valor estadísticamente significativa (Tabla 96). Shields ⁽³⁸⁾ obtiene unos resultados similares con RR 1,6-2,3 para 1 FR y un RR de 2,8-5,0 para 2 factores, presentando un RR de 27,1 cuando están presente los 5 factores.

También esta aumentado el RR 4,36 para las lesiones > de 5 mm. Este dato no ha sido descrito en otros estudios. Para Butler⁽¹⁵⁸⁾ un mayor diámetro no aumenta el riesgo.

En relación con la edad si utilizamos como referencia >70 años, el RR es de 1,69 para 50-70 y de RR 1,82 no siendo significativo. **En nuestro caso el riesgo está ligeramente aumentado para menores de 70 años.** Butler y col.⁽¹⁵⁸⁾ no encuentran aumento del RR en relación con el aumento de edad. No hay diferencia en el RR con respecto al sexo.

Las alteraciones en la AF y en la AFG aumentan ligeramente el RR (1,55 y 1,65 respectivamente) pero sin ser significativo. Butler⁽¹⁵⁸⁾ si encuentra un riesgo aumentado RR 4,14 cuando estudia solo los puntos calientes (pinpoint). Aunque no llega a ser tampoco significativo una elevación de hasta 1 mm tiene un riesgo de 2,03 y aumenta a 3,85 si la elevación es > 1 mm.

5. Riesgo relativo de crecimiento y factores de riesgo de crecimiento:

Hacemos un análisis univariante de los factores de riesgo de crecimiento y el riesgo relativo estimado RR entre los 313 lesiones que han tenido seguimiento en relación con los 24 casos que han crecido (Tabla 97):

Ausencia de halo névico: El porcentaje de halo névico es bajo y por lo tanto la ausencia de halo es la variable mas frecuente. Al tener un valor bajo de presencia de halo, no podemos valorar el riesgo en nuestro estudio.

Pérdida de AV: En nuestro caso presenta un RR 2,10 (IC 0,55-8) no siendo los datos significativos.

Manchas anaranjadas Tienen el 2.º RR de crecimiento más alto: 11,50 (IC 6,06-21,83). La presencia de pigmento naranja tiene aumentado el riesgo de crecimiento y además es estadísticamente significativo. En el COMS⁽³¹⁾. El riesgo es 2,36 y 7,82.

La localización Yuxtapapilar aunque se considera un riesgo de crecimiento en nuestro caso tiene un RR de solo 1,18 (IC 0,51-2,74) no siendo además estadísticamente significativo.

El LSR tiene el RR 4,33 (IC 1,54-12,18) es **el 3.º factor en nuestro estudio** con mayor riesgo, y es también estadísticamente significativo. Estos datos han sido también confirmados por Espinoza⁽¹⁵⁹⁾.

La altura > 2 mm tiene el riesgo estimado de crecimiento más alto RR: 13,46 (IC 7,66-26,68) y un valor estadísticamente significativo. Este riesgo es similar al encontrado en el COMS Report 5⁽³¹⁾ que varía entre RR 4 para > 2 mm y RR de 14,7 para > 2,5 mm.

La ausencia de drusas en nuestro estudio no tiene RR de crecimiento RR 0,63 (IC 0,28-1,42) y un valor que no es significativo.

La sombra coroidea no ha podido ser valorada.

VII. CONCLUSIONES

VII. CONCLUSIONES

1. El tamaño de las lesiones melanocíticas esta aumentado en relación a la edad al diagnóstico.
2. La presencia de drusas está en relación directa con la edad, la localización ecuatorial y el tamaño del nevus estando presentes en la totalidad de los nevus gigantes.
3. El filtro rojo es una prueba de imagen superior a la retinografía en color, retinografía con filtro verde y autofluorescencia para valorar los límites del las lesiones melanocíticas coroideas.
4. La retinografía en color es superior al filtro verde, filtro rojo y autofluorescencia para valorar las drusas.
5. La Autofluorescencia es superior al color, filtro verde y filtro rojo para valorar las alteraciones del epitelio pigmentario.
6. La Tomografía óptica de coherencia es la herramienta diagnóstica mas válida para definir la presencia de líquido subretiniano en las lesiones melanocíticas coroideas.
7. La Angiografía fluoresceínica tienen valor para confirmar la presencia de neovascularización coroidea asociada a lesión melanocítica, y la presencia de alteraciones tipo *pinpoint* aumenta el riesgo relativo de crecimiento.
8. La autofluorescencia detecta la totalidad de las drusas grandes mientras es insuficiente para la identificación de drusas pequeñas y medianas.
9. No existe relación entre la presencia de factores de riesgo y el sexo, edad, ojo afectado, patología sistémica o motivo de consulta.

10. Las lesiones mayores de 5 mm de diámetro presentan mayor frecuencia de factores de riesgo y tienen aumentado el riesgo relativo de crecimiento.
11. El mayor riesgo estimado de crecimiento está relacionado con la altura de la lesión en primer lugar, seguido de la presencia de manchas anaranjadas y líquido subretiniano.
12. La ausencia de drusas en la superficie del nevus no aumenta el riesgo relativo de crecimiento.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Moore, Keith L.; Persaud, T.V.N.; Torchia MG. The developing Human. Clinically oriented embryology. 10 th. Elsevier Inc; 2016.
2. Sellheyer K. Development of the choroid and related structures. Eye (Lond). 1990; 4 (Pt 2)(Pt 2): 255-61.
3. Anand B, Hollyfield JG. Developmental Anatomy of the Retinal and Choroidal Vasculature. In: Ltd E, editor. Cleveland Clinic. 2010. p. 9.
4. Mund ML, Rodrigues MM, Fine BS. Light and electron microscopic observations on the pigmented layers of the developing human eye. Am J Ophthalmol.; 1972 Feb; 73(2): 167-82.
5. Treisman JE. How to make an eye. Development. 2004; 131(16): 3823-7.
6. Gehring WJ, Ikeo K. Pax 6: mastering eye morphogenesis and eye evolution. Trends Genet. 1999 Sep; 15(9): 371-7.
7. Gilbert SF. Biología del desarrollo. Editorial Medica Panamericana; 2005.
8. David R. Guyer W. Richard Green, W. Richard Green APS. The Choroid: structural considerations. . In: Elsevier, editor. Retina, 4.^a ed Stephen J Ryan vol 1. 2006. p. 33.
9. Hayreh SS. In vivo choroidal circulation and its watershed zones. Eye (Lond). 1990; 4 (Pt 2): 273-89.
10. Regatieri C V, Branchini L a, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal imaging using spectral-domain optical coherence tomography. Retina. 2012; 32(5): 865-76.
11. Shields JA SC. Atlas of Intraocular Tumors. Shields JA SC, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
12. Prota G. Melanins, melanogenesis and melanocytes: looking at their functional significance from the chemist's viewpoint. Pigment Cell Res. 2000 Aug; 13(4): 283-93.
13. Augsburger JJ, Schroeder RP, Territo C, Gamel JW, Shields JA. Clinical parameters predictive of enlargement of melanocytic choroidal lesions. Br J Ophthalmol. 1989 Nov; 73(11): 911-7.
14. MacIlwaine 4th WA, Anderson Jr B, Klintworth GK. Enlargement of a histologically documented choroidal nevus. Am J Ophthalmol. 1979; 87(4): 480-6.
15. Mashayekhi A, Siu S, Shields CL, Shields JA. Slow enlargement of choroidal nevi: a long-term follow-up study. Ophthalmology. 2011 Feb; 118(2): 382-8.

16. Sumich P, Mitchell P, Wang JJ. Choroidal nevi in a white population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1998 May; 116(5): 645-50.
17. Qiu M, Shields CL. Choroidal Nevus in the United States Adult Population: Racial Disparities and Associated Factors in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Ophthalmology*. 2015 Oct; 122(10): 2071-83.
18. Jonas JB, You QS, Xu L, Wang YX. Choroidal Nevi in Adult Chinese. *Ophthalmology*. 2008; 115(6): 5-6.
19. Ng CH, Wang JJ, Mitchell P, Amirul Islam FM, Wong TY. Prevalence and characteristics of choroidal nevi in an Asian vs white population. *Arch Ophthalmol*. 2009 Mar; 127(3): 314-9.
20. Gordon-Shaag A, Barnard S, Millodot M, Gantz L, Chiche G, Vanessa E, et al. Prevalence of choroidal naevi using scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2014; 34(1): 94-101.
21. Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology*. 2005 Oct; 112(10): 1784-9.
22. Hale PN, Allen RA, Straatsma BR. Benign melanomas (nevi) of the choroid and ciliary body. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1965 Oct; 74(4): 532-8.
23. Naumann G. Pigmented nevi of the choroid and ciliary bodies. A clinical and histopathological study. *Adv Ophthalmol*. 1970; 23: 187-272.
24. Naumann G, Yanoff M, Zimmerman LE. Histogenesis of malignant melanomas of the uvea. I. Histopathologic characteristics of nevi of the choroid and ciliary body. *Arch Ophthalmol*. 1966; 76(6): 784-96.
25. Gonder JR, Augsburger JJ, McCarthy EF, Shields JA. Visual loss associated with choroidal nevi. *Ophthalmology*. UNITED STATES; 1982; 89(8): 961-5.
26. Shields CL, Furuta M, Mashayekhi A, Berman EL, Zahler JD, Hoberman DM, et al. Visual acuity in 3422 consecutive eyes with choroidal nevus. *Arch Ophthalmol*. 2007; 125(11): 1501-7.
27. Naumann G, Zimmerman LE, Yanoff M. Visual field defect associated with choroidal nevus. *Am J Ophthalmol*. 1966 Nov; 62(5): 914-7.
28. Shields CL, Furuta M, Mashayekhi A, Berman EL, Zahler JD, Hoberman DM, et al. Clinical spectrum of choroidal nevi based on age at presentation in 3422 consecutive eyes. *Ophthalmology*. 2008 Mar; 115(3): 546-52.e2.
29. Brown GC, Shields JA, Augsburger JJ. Amelanotic choroidal nevi. *Ophthalmology*. 1981 Nov; 88(11): 1116-21.
30. Lee DS, Anderson SF, Perez EM, Townsend JC. Amelanotic choroidal nevus and melanoma: cytology, tumor size, and pigmentation as prognostic indicators. *Optom Vis Sci*. 2001 Jul; 78(7): 483-91.

31. Group COMS. Factors Predictive of Growth and Treatment of Small Choroidal Melanoma: COMS Report No. 5. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115(12): 1537.
32. Li HK, Shields CL, Mashayekhi A, Randolph JD, Bailey T, Burnbaum J, et al. Giant choroidal nevus clinical features and natural course in 322 cases. *Ophthalmology*. 2010 Feb; 117(2): 324-33.
33. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, De Potter P, Cater JR. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1995; 93: 259.
34. Shields CL, Pirondini C, Bianciotto C, Materin MA, Harmon SA, Shields JA. Autofluorescence of choroidal nevus in 64 cases. *Retina*. 2008 Oct; 28(8): 1035-43.
35. Shields CL, Furuta M, Mashayekhi A, Berman EL, Zahler JD, Hoberman DM, et al. Clinical Spectrum of Choroidal Nevi Based on Age at Presentation in 3422 Consecutive Eyes. *Ophthalmology*. 2008; 115(3).
36. Shields CL, Maktabi AM, Jahnle E, Mashayekhi A, Lally SE, Shields JA. Halo nevus of the choroid in 150 patients: the 2010 Henry van Dyke Lecture. *Arch Ophthalmol* 2010 Jul; 128(7): 859-64.
37. Shields CL. Choroidal Nevus Transformation Into Melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127(8): 981-7.
38. Shields CL, Cater J, Shields J a, Singh a D, Santos MC, Carvalho C. Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118(3): 360-4.
39. Nandakumar N, Buzney S, Weiter JJ. Lipofuscin and the principles of fundus autofluorescence: a review. *Semin Ophthalmol*. 2012; 27(5-6): 197-201.
40. Muscat S, Srinivasan S, Sampat V, Kemp E, Parks S, Keating D. Optical coherence tomography in the diagnosis of subclinical serous detachment of the macula secondary to a choroidal nevus. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2001; 32(6): 474-6.
41. Duquesne N, Hajji Z, Jean-Louis B, Grange JD. Choroidal nevi associated with serous macular detachment. *J Fr Ophtalmol*. 2002; 25(4): 393-8.
42. García-Arumí J, Amselem L, Gunduz K, Badal J, Adan A, Zapata M a., et al. Photodynamic Therapy for Symptomatic Subretinal Fluid Related To Choroidal Nevus. *Retina*. 2012; 32: 936-41.
43. Cavalcante ML, Villegas VM, Gold AS, Cavalcante LL, Lonngi M, Shah N V, et al. Treatment of vascular activity secondary to atypical choroidal nevus using intravitreal bevacizumab. *Clin Ophthalmol*. 2014 Jul 22; 8: 1377-82.
44. Caminal JM, Mejia-Castillo K a, Arias L, Catala J, Rubio M, Garcia P, et al. Subthreshold transpupillary thermotherapy in management of foveal subretinal fluid in small pigmented choroidal lesions. *Retina*. 2013; 33(1): 194-9.

45. Callanan DG, Lewis ML, Byrne SF, Gass JD. Choroidal neovascularization associated with choroidal nevi. *Arch Ophthalmol*. 1993 Jun; 111(6): 789-94.
46. Zografos L, Mantel I, Schalenbourg A. Subretinal choroidal neovascularization associated with choroidal nevus. *Eur J Ophthalmol*. 2004; 14(2): 123-31.
47. Waltman DD, Gitter KA, Yannuzzi L, Schatz H. Choroidal neovascularization associated with choroidal nevi. *Am J Ophthalmol*. 1978 May; 85(5 Pt 1): 704-10.
48. Parodi MB, Boscia F, Piermarocchi S, Ferrari TM, Furino C, Sborgia C. Variable outcome of photodynamic therapy for choroidal neovascularization associated with choroidal nevus. *Retina*. 2005 Jun; 25(4): 438-42.
49. Romeo GF, Cirone M, Prantero ML. Photodynamic therapy in a case of polypoidal choroidal vasculopathy associated with choroidal nevus. *Retin Cases Brief Rep*. 2010; 4(4): 381-4.
50. Chiang A, Bianciotto C, Maguire JJ, Park CH, Baker PS, Shields JA, et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization associated with choroidal nevus. *Retina*. 2012 Jan; 32(1): 60-7.
51. Papastefanou VP, Nogueira V, Hay G, Andrews RM, Harris M, Cohen VM, et al. Choroidal naevi complicated by choroidal neovascular membrane and outer retinal tubulation. *Br J Ophthalmol*. 2013; 97(8): 1014-9.
52. Asao K, Hashida N, Nishida K. Choroidal nevus in an eye with polypoidal choroidal vasculopathy. *Case Rep Ophthalmol*. 2014; 5(3): 463-7.
53. Shields JA, Mashayekhi A, Ra S, Shields CL. Pseudomelanomas of the posterior uveal tract: the 2006 Taylor R. Smith Lecture. *Retin J Retin Vitre Dis*. 2005; 25(6): 767-71.
54. Chang M, Zimmerman LE, McLean I. The persisting pseudomelanoma problem. *Arch Ophthalmol*. 1984 May; 102(5): 726-7.
55. Shields CL, Manalac J, Das C, Ferguson K, Shields JA. Choroidal melanoma: clinical features, classification, and top 10 pseudomelanomas. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014 May; 25(3): 177-85.
56. Naseripour M, Shields CL, Shields JA, Guyer DR. Pseudohypopyon of orange pigment overlying a stable choroidal nevus. *Am J Ophthalmol*. 2001; 132(3): 416-7.
57. Saari JM, Kivela T, Summanen P, Nummelin K, Saari KM. Digital imaging in differential diagnosis of small choroidal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006; 244(12): 1581-90.
58. Greenstein MB, Myers CE, Meuer SM, Klein BE, Cotch MF, Wong TY, et al. Prevalence and characteristics of choroidal nevi: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology*. 2011; 118(12): 2468-73.
59. Kernt M, Schaller UC, Stumpf C, Ulbig MW, Kampik A, Neubauer AS. Choroidal pigmented lesions imaged by ultra-wide-field scanning laser ophthalmoscopy with two laser wavelengths (Optomap). *Clin Ophthalmol*. 2010 Jul 30; 4: 829-36.

60. Silva PS, Cavallerano JD, Haddad NM, Tolls D, Thakore K, Patel B, et al. Comparison of Nondiabetic Retinal Findings Identified With Nonmydriatic Fundus Photography vs Ultrawide Field Imaging in an Ocular Telehealth Program. *JAMA Ophthalmol.* 2016 Mar 1; 134(3): 330-4.
61. Zapata MA, Leila M, Teixidor T, Garcia-Arumi J. Comparative study between fundus autofluorescence and red reflectance imaging of choroidal nevi using ultra-wide-field scanning laser ophthalmoscopy. *Retina.* 2015; 35(6): 1202-10.
62. Elsner AE, Burns SA, Weiter JJ, Delori FC. Infrared imaging of sub-retinal structures in the human ocular fundus. *Vision Res.* 1996; 36(1): 191-205.
63. Reznicek L, Stumpf C, Seidensticker F, Kampik A, Neubauer AS, Kernt M. Role of wide-field autofluorescence imaging and scanning laser ophthalmoscopy in differentiation of choroidal pigmented lesions. *Int J Ophthalmol.* 2014; 7(4): 697-703.
64. Almeida A, Kaliki S, Shields CL. Autofluorescence of intraocular tumours. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013; 24(3): 222-32.
65. Gündüz K, Pulido J, Bakri S. Fundus autofluorescence of choroidal melanocytic lesions and the effect of treatment. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2007; 105: 172-9.
66. Chin K, Finger PT. Autofluorescence characteristics of suspicious choroidal nevi. *Optom;* 2009 Mar; 80(3): 126-30.
67. Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Bird AC, Spaide RF. Fundus autofluorescence imaging: review and perspectives. *Retina.* 2008 Mar; 28(3): 385-409.
68. Lavinsky D, Belfort RN, Navajas E, Torres V, Martins MC, Belfort Jr R. Fundus autofluorescence of choroidal nevus and melanoma. *Br J Ophthalmol.* 2007 Oct; 91(10): 1299-302.
69. Albertus DL, Schachar IH, Zahid S, Elner VM, Demirci H, Jayasundera T. Autofluorescence quantification of benign and malignant choroidal nevi/melanocytic tumors. *JAMA Ophthalmol.* 2013; 131(8): 1004-8.
70. Meyer K, Augsburger JJ. Independent diagnostic value of fluorescein angiography in the evaluation of intraocular tumors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999 Jun; 237(6): 489-94.
71. Sallet G, Amoaku WM, Lafaut BA, Brabant P, De Laey JJ. Indocyanine green angiography of choroidal tumors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1995 Nov; 233(11): 677-89.
72. Mueller AJ, Freeman WR, Schaller UC, Kampik A, Folberg R. Complex microcirculation patterns detected by confocal indocyanine green angiography predict time to growth of small choroidal melanocytic tumors: MuSIC Report II. *Ophthalmology.* 2002 Dec; 109(12): 2207-14.
73. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991 Nov 22; 254(5035): 1178-81.

74. Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: Imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol*. 2013; 58(5): 387-429.
75. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC, Pozonni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008 Oct; 146(4): 496-500.
76. Maloca P, Gyger C, Hasler PW. A pilot study to compartmentalize small melanocytic choroidal tumors and choroidal vessels with speckle-noise free 1050 nm swept source optical coherence tomography (OCT choroidal "tumoropsy"). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016; Feb 4.
77. Filloy A, Caminal JM, Arias L, Jordan S, Catala J. Swept source optical coherence tomography imaging of a series of choroidal tumours. *Can J Ophthalmol Can d'ophtalmologie*. 2015 Jun; 50(3): 242-8.
78. Francis JH, Pang CE, Abramson DH, Milman T, Folberg R, Mrejen S, et al. Swept-source optical coherence tomography features of choroidal nevi. *Am J Ophthalmol*. 2015; 159(1): 169-76.e1.
79. Materin MA, Raducu R, Bianciotto C, Shields CL. Fundus autofluorescence and optical coherence tomography findings in choroidal melanocytic lesions. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010 Jul; 17(3): 201-6.
80. Shields CL, Kaliki S, Rojanaporn D, Ferenczy SR, Shields JA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of small choroidal melanoma: comparison with choroidal nevus. *Arch Ophthalmol*. 2012 Jul; 130(7): 850-6.
81. Laviers H, Zambarakji H. Enhanced depth imaging-OCT of the choroid: a review of the current literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014; 252(12): 1871-83.
82. Shah SU, Kaliki S, Shields CL, Ferenczy SR, Harmon SA, Shields JA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal nevus in 104 cases. *Ophthalmology*. 2012 May; 119(5): 1066-72.
83. Coleman DJ, Silverman RH, Chabi A, Rondeau MJ, Shung KK, Cannata J, et al. High-resolution ultrasonic imaging of the posterior segment. *Ophthalmology*. 2004 Jul; 111(7): 1344-51.
84. Mrejen S, Fung AT, Silverman RH, Kendall C, Freund KB. Potential pitfalls in measuring the thickness of small choroidal melanocytic tumors with ultrasonography. *Retina*. United States; 2013; 33(7): 1293-9.
85. Augsburger JJ. Fine needle aspiration biopsy of suspected metastatic cancers to the posterior uvea. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1988; 86: 499-560.
86. Bechrakis NE, Foerster MH, Bornfeld N. Biopsy in indeterminate intraocular tumors. *Ophthalmology*. 2002 Feb; 109(2): 235-42.
87. Augsburger JJ, Correa ZM, Schneider S, Yassin RS, Robinson-Smith T, Ehya H, et al. Diagnostic transvitreal fine-needle aspiration biopsy of small melanocytic choroidal tumors in nevus versus melanoma category. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2002; 100: 224-5.

88. Singh AD, Mokashi AA, Bena JF, Jacques R, Rundle PA, Rennie IG. Small Choroidal Melanocytic Lesions. Features Predictive of Growth. *Ophthalmology*. 2006; 113(6): 1032-9.
89. Shields CL, Furuta M, Berman EL, Zahler JD, Hoberman DM, Dinh DH, et al. Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(8): 981-7.
90. Thiagalingam S, Wang JJ, Mitchell P. Absence of change in choroidal nevi across 5 years in an older population. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122(1): 89-93.
91. Zografos, L; Uffer, S; Shagel J. Tumeurs pigmentées de l'uvée. In: Zografos L, editor. *Tumeurs Intraoculaires*. Elsevier Masson SAS; 2002.
92. Gass JD. Problems in the differential diagnosis of choroidal nevi and malignant melanoma. XXXIII Edward Jackson Memorial lecture. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 83(1): 19-48.
93. Augsburger JJ. Is observation really appropriate for small choroidal melanomas. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1993; 91: 147-75.
94. Augsburger JJ, Vrabec TR. Impact of delayed treatment in growing posterior uveal melanomas. *Arch Ophthalmol*. 1993 Oct; 111(10): 1382-6.
95. Mortality in patients with small choroidal melanoma. COMS report no. 4. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997 Jul; 115(7): 886-93.
96. Lane AM, Egan KM, Kim IK, Gragoudas ES. Mortality after diagnosis of small melanocytic lesions of the choroid. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128(8): 996-1000.
97. Augsburger JJ, Correa ZM, Trichopoulos N, Shaikh A. Size overlap between benign melanocytic choroidal nevi and choroidal malignant melanomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Jul; 49(7): 2823-8.
98. Desjardins L. Lésions naéviqes choroïdiennes. *J Fr Ophtalmol*. 2010; 33(2): 136-41.
99. Caujolle J-P, Gastaud P. [The other pigmented lesions]. *J Fr d'ophtalmologie*. 2010 Feb; 33(2): 131-5.
100. Andreoli MT, Mieler WF, Leiderman YI. Epidemiological trends in uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2015; 1-4.
101. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011 Sep; 118(9): 1881-5.
102. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 1. *Arch Ophthalmol* 1990 Sep; 108(9): 1268-73.
103. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, Nagori S, Mashayekhi A, Lally DR, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol*. 2009 Aug; 127(8): 989-98.

104. Shields CL, Shields JA. Clinical features of small choroidal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2002; 13(3): 135-41.
105. Shields CL, Bianciotto C, Pirondini C, Materin M a, Harmon S a, Shields J a. Autofluorescence of choroidal melanoma in 51 cases. *Br J Ophthalmol.* 2008 May; 92(5): 617-22.
106. Shields CL, Bianciotto C, Pirondini C, Materin MA, Harmon SA, Shields JA. Autofluorescence of orange pigment overlying small choroidal melanoma. *Retina.* 2007 Oct; 27(8): 1107-11.
107. Shields CL, Kaliki SRD. Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of small choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol.* 2012; 130(7): 850-6.
108. Shields CL, Materin M a, Shields J a. Review of optical coherence tomography for intraocular tumors. *Curr Opin Ophthalmol.* 2005; 16(3): 141-54.
109. Shields CL, Shields JA, De Potter P. Patterns of indocyanine green videoangiography of choroidal tumours. *Br J Ophthalmol.* 1995 Mar; 79(3): 237-45.
110. Singh AD, Biscotti C V. Fine needle aspiration biopsy of ophthalmic tumors. *Saudi J Ophthalmol.* 2012; 26(2): 117-23.
111. Char DH, Miller TR, Crawford JB. Cytopathologic diagnosis of benign lesions simulating choroidal melanomas. *Am J Ophthalmol.* 1991 Jul 15; 112(1): 70-5.
112. Damato B, Duke C, Coupland SE, Hiscott P, Smith PA, Campbell I, et al. Cytogenetics of uveal melanoma: a 7-year clinical experience. *Ophthalmology.* 2007 Oct; 114(10): 1925-31.
113. Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, Horsthemke B, Jöckel KH, Becher R. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet.* 1996 May 4; 347(9010): 1222-5.
114. Kilic E, van Gils W, Lodder E, Beverloo HB, van Til ME, Mooy CM, et al. Clinical and cytogenetic analyses in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Sep; 47(9): 3703-7.
115. Damato B, Dopierala JA, Coupland SE. Genotypic profiling of 452 choroidal melanomas with multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Cancer Res.* 2010; 16(24): 6083-92.
116. Shields CL, Ganguly A, Bianciotto CG, Turaka K, Tavallali A, Shields JA. Prognosis of uveal melanoma in 500 cases using genetic testing of fine-needle aspiration biopsy specimens. *Ophthalmology.* 2011 Feb; 118(2): 396-401.
117. Sisley K, Rennie IG, Parsons MA, Jacques R, Hammond DW, Bell SM, et al. Abnormalities of chromosomes 3 and 8 in posterior uveal melanoma correlate with prognosis. *Genes Chromosomes Cancer.* 1997 May; 19(1): 22-8.
118. Tschentscher F, Hüsing J, Hölter T, Kruse E, Dresen IG, Jöckel K-H, et al. Tumor classification based on gene expression profiling shows that uveal melanomas with and without monosomy 3 represent two distinct entities. *Cancer Res.* 2003 May 15; 63(10): 2578-84.

119. Onken MD, Lin AY, Worley LA, Folberg R, Harbour JW. Association between microarray gene expression signature and extravascular matrix patterns in primary uveal melanomas. *Am J Ophthalmol*. 2005 Oct; 140(4): 748-9.
120. Onken MD, Worley LA, Char DH, Augsburger JJ, Correa ZM, Nudleman E, et al. Collaborative ocular oncology group report number 1: Prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2012; 119(8): 1596-603.
121. McCannel TA. Fine-needle aspiration biopsy in the management of choroidal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013 May; 24(3): 262-6.
122. McCannel TA, Chang MY, Burgess BL. Multi-year follow-up of fine-needle aspiration biopsy in choroidal melanoma. *Ophthalmology*. 2012 Mar; 119(3): 606-10.
123. Bande MF, Santiago M, Blanco MJ, Mera P, Capeans C, Rodriguez-Alvarez MX, et al. Serum DJ-1/PARK 7 is a potential biomarker of choroidal nevi transformation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53(1): 62-7.
124. Straatsma BR, Diener-West M, Caldwell R, Engstrom RE. Mortality after deferral of treatment or no treatment for choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2003; 136(1): 47-54.
125. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol* 2006 Dec; 124(12): 1684-93.
126. Damato BE, Heimann H, Kalirai H, Coupland SE. Age, Survival Predictors, and Metastatic Death in Patients With Choroidal Melanoma: Tentative Evidence of a Therapeutic Effect on Survival. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132(5): 605-13.
127. Shields CL, Kels JG, Shields JA. Melanoma of the eye: Revealing hidden secrets, one at a time. *Clin Dermatol*. 2015; 33(2): 183-96.
128. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. American Joint Committee on Cancer classification of posterior uveal melanoma (tumor size category) predicts prognosis in 7731 patients. *Ophthalmology*. American Academy of Ophthalmology; 2013; 120(10): 2066-71.
129. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. American Joint Committee on Cancer Classification of Uveal Melanoma (Anatomic Stage) Predicts Prognosis in 7,731 Patients: The 2013 Zimmerman Lecture. *Ophthalmology*. 2015 Jun; 122(6): 1180-6.
130. Augsburger JJ, Corrêa ZM, Shaikh AH. Effectiveness of Treatments for Metastatic Uveal Melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2009; 148(1): 119-27.
131. Shields CL, Mashayekhi A, Ho T, Cater J, Shields JA. Solitary congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium: Clinical features and frequency of enlargement in 330 patients. *Ophthalmology*. 2003; 110(10): 1968-76.

132. Orduña-Azcona J, Gili P, De Manuel-Triantafilo S, Flores-Rodriguez P. Solitary congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium features by high-definition optical coherence tomography. *Eur J Ophthalmol*. 24(4): 566-9.
133. Shields CL, Pirondini C, Bianciotto C, Harmon SA, Shields JA. Autofluorescence of congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. *Retina*. 2007 Oct; 27(8): 1097-100.
134. Fung AT, Pellegrini M, Shields CL. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium: Enhanced-depth imaging optical coherence tomography in 18 cases. *Ophthalmology*. 2014; 121(1): 251-6.
135. Shields CL, Shields JA, Gross NE, Schwartz GP, Lally SE. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology*. 1997 Aug; 104(8): 1265-76.
136. Ishida T, Ohno-Matsui K, Kaneko Y, Tobita H, Hayashi K, Shimada N, et al. Autofluorescence of metastatic choroidal tumor. *Int Ophthalmol*. 2009 Aug; 29(4): 309-13.
137. Collet LC, Pulido JS, Gündüz K, Diago T, McCannel C, Blodi C, et al. Fundus autofluorescence in choroidal metastatic lesions: a pilot study. *Retina*. 2008; 28(9): 1251-6.
138. Al-Dahmash SA, Shields CL, Kaliki S, Johnson T, Shields JA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal metastasis in 14 eyes. *Retina*. 2014 Aug; 34(8): 1588-93.
139. Torres VLL, Brugnoli N, Kaiser PK, Singh AD. Optical coherence tomography enhanced depth imaging of choroidal tumors. *Am J Ophthalmol*. 2011; 151(4): 586-93.
140. Shields CL, Pellegrini M, Ferenczy SR, Shields JA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of intraocular tumors: from placid to seasick to rock and rolling topography--the 2013 Francesco Orzalesi Lecture. *Retina*. 2014; 34(8): 1495-512.
141. Demirci H, Cullen A, Sundstrom JM. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal metastasis. *Retina*. 2014 Jul; 34(7): 1354-9.
142. Ramasubramanian A, Shields CL, Harmon SA, Shields JA. Autofluorescence of choroidal hemangioma in 34 consecutive eyes. *Retina*. 2010; 30(1): 16-22.
143. Yanoff M, Zimmerman LE. Histogenesis of malignant melanomas of the uvea. II. Relationship of uveal nevi to malignant melanomas. *Cancer*. 1967 Apr; 20(4): 493-507.
144. Ganley JP, Comstock GW. Benign nevi and malignant melanomas of the choroid. *Am J Ophthalmol*. 1973 Jul; 76(1): 19-25.
145. Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BE, Hubbard L. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology*. 1991 Jul; 98(7): 1128-34.
146. Group A-REDSR. The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. *Am J Ophthalmol*. 2001 Nov; 132(5): 668-81.

147. Gili Manzanaro P, Carrasco Font C, Martín Rodrigo JC, Yangüela Rodilla J, Arias Puente A. [Digital analysis of the optic disc with fundus camera: a study of variability]. *Arch la Soc Española Oftalmol*. 2004 Mar; 79(3): 125-30.
148. You QS, Xu L, Jonas JB, Wang S, Yang H. Change in choroidal nevi during a 5-year follow-up study: the Beijing Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2010 May; 94(5): 575-8.
149. Free CT, Thiagalingam S, Wang JJ, Mitchell P, Central T, Study M, et al. Choroidal nevi in adult Indians : The Central India Eye and Medical Study. *Ophthalmology*. 2004; 115(11): 89-93.
150. Sociedad Española de Oncología Medica. Las cifras de Cancer en España. 2014;
151. Callejo SA, Al-Khalifa S, Ozdal PC, Edelstein C, Burnier MN. The risk of other primary cancer in patients with uveal melanoma: a retrospective cohort study of a Canadian population. *Can J Ophthalmol*. 2004 Jun; 39(4): 397-402.
152. Caminal JM, Abia M, Lorenzo D, Arias L, Mesa JC. Spontaneous regression of small melanocytic choroidal tumor. *Arch Ophthalmol* 2011 Jun; 129(6): 802-4.
153. Johnson RN, McDonald HR, Ai E, Jumper JM. Camera Artifacts Producing the False Impression of Growth of Choroidal Melanocytic Lesions. 2002; (415): 711-3.
154. Gunduz K, Pulido JS, Bakri SJ, Petit-Fond E. Fundus autofluorescence in choroidal melanocytic lesions. *Retina*. 2007; 27(6): 681-7.
155. Stanga PE, Lim JJ, Hamilton P. Indocyanine green angiography in chorioretinal diseases: indications and interpretation: an evidence-based update. *Ophthalmology*. 2003 Jan; 110(1): 15-21; quiz 22-3.
156. Kubicka-Trzaska A, Starzycka M, Romanowska-Dixon B. Indocyanine green angiography in the diagnosis of small choroidal tumours. *Ophthalmol J Int d'ophtalmologie*. 216(5): 316-9.
157. Kaiserman I, Kaiserman N, Pe'er J. Long term ultrasonic follow up of choroidal naevi and their transformation to melanomas. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90(8): 994-8.
158. Butler P, Char DH, Zarbin M, Kroll S. Natural history of indeterminate pigmented choroidal tumors. *Ophthalmology*. 1994 Apr; 101(4): 710-6; discussion 717.
159. Espinoza G, Rosenblatt B, Harbour JW. Optical coherence tomography in the evaluation of retinal changes associated with suspicious choroidal melanocytic tumors. *Am J Ophthalmol*. 2004; 137(1): 90-5.